

UNA VISIÓN GLOBAL DE LA PANDEMIA COVID-19:

QUÉ SABEMOS Y QUÉ ESTAMOS INVESTIGANDO DESDE EL CSIC

Informe elaborado desde la Plataforma Temática
Interdisciplinar Salud Global/Global Health del CSIC



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

AUTORES

Antonio Abellán García, Profesor de Investigación en el Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

Pilar Aceituno, Investigadora del Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

Ana Allende, Investigadora Científica del Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS -CSIC)

Alicia de Andrés, Profesora de Investigación en el Instituto de Ciencias de Materiales de Madrid (ICMM-CSIC)

Frederic Bartumeus, Profesor de Investigación en el Centro de Estudios Avanzados de Blanes (CEAB-CSIC).

Ugo Bastolla, Científico Titular en el Centro Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC-UAM)

Julio Benavides, Científico Titular en el Instituto de Ganadería de Montaña (IGM-CSIC)

Belén Cabal, Investigadora del Centro de Investigación de Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC)

Ana Belén Castillo, Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

Antonio Chica, Científico Titular en el Instituto de Tecnología Química (ITQ-CSIC)

M^a Luisa Coderch, Profesora de Investigación en el Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)

Iñaki Comas, Científico Titular en el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

Teresa Cuervo, Doctora arquitecta en el Instituto de Ciencias de la Construcción Eduardo Torroja (IETcc-CSIC)

Juan de Damborenea, Profesor de Investigación del Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas (CENIM-CSIC).

Pilar Domingo-Calap, Investigadora Postdoctoral en el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I²SysBio, CSIC-UV)

M^a Ángeles Durán, Profesora de Investigación en el Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

Adolfo Fernández, Investigador Distinguido en el Centro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC)

César Fernández, Científico Titular en el Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM, CSIC).

Isabel Fernández Morales, Investigadora del Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

Antonio Figueras Huerta, Profesor de Investigación en el Instituto de Investigaciones Marinas (IIM-CSIC)

Elea Giménez, Científica Titular en el Instituto de Filosofía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IFS, CCHS-CSIC)

Dolores González Pacanowska, Coordinadora del Área Global Vida del CSIC y Profesora de Investigación en el Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" (IPBLN-CSIC)

Iris Hendriks, Científica Titular en el Instituto Mediterraneo de Estudios Avanzados (IMEDEA-CSIC)

Antonio Lafuente, Investigador Científico en el Instituto de Historia del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IH, CCHS-CSIC)

Lara Lloret, Investigadora Postdoctoral en el Instituto de Física de Cantabria (IFCA, CSIC-UC)

Miren López de Alda, Investigadora Científica en el Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC)

Susanna Manrubia, Investigadora Científica en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)

M. Pilar Marco, Profesora de Investigación en el Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)

Eugenia Martí, Científica Titular en el Centro de Estudios Avanzados de Blanes (CEAB-CSIC)

Pablo Martínez Ruiz del Árbol, Investigador Ramón y Cajal en el Instituto de Física de Cantabria (IFCA, CSIC-UC)

M^a Cruz Minguillón, Científica Titular en el Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC)

María Montoya, Científica Titular en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC)

M. Victoria Moreno-Arribas, Vicepresidenta Adjunta de Áreas Científico-Técnicas del CSIC e Investigadora Científica en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM).

Aurora Nogales, Investigadora Científica en el Instituto de Estructura de la Materia (IEM-CSIC)

Beatriz Novoa, Profesora de Investigación en el Instituto de Investigaciones Marinas (IIM-CSIC)

Ignacio Oteiza, Científico Titular en el Instituto de Ciencias de la Construcción Eduardo Torroja (IETcc-CSIC)

Anna Planas, Profesora de Investigación en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC)

Cristina Postigo, Investigadora ComFuturo en el Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC).

Carlos Prieto, Coordinador del Área Global Materia del CSIC y Profesor de Investigación en el Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (ICMM-CSIC)

Rogelio Pujol, Estadístico y experto en Métodos Avanzados de Estadística Aplicada en el Instituto Nacional de Estadística (INE)

José Javier Ramasco, Científico Titular en el Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos (IFISC-CSIC).

Diego Ramiro, Investigador Científico en el Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

Julia Revuelta, Científica Titular en el Instituto de Química Orgánica General (IQOG-CSIC)

Miriam Rodríguez García, Investigadora Postdoctoral del Instituto de Investigaciones Marinas (IIM-CSIC)

Vicente Rodríguez Rodríguez, Profesor de Investigación en el Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS-CSIC)

Vicente Rubio Zamora, Profesor de Investigación en el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC).

Angel Ruiz-Mantecón, Coordinador Adjunto del Área Global Vida y Profesor de Investigación del Instituto de Ganadería de Montaña (IGM-CSIC).

Gloria Sánchez, Científica Titular en el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC)

Montserrat Vilà, Profesora de Investigación en la Estación Biológica de Doñana (EBD-CSIC).

Contenido

1. ACTUACIONES EN PREVENCIÓN	13
1.1. Modelos de predicción.....	13
1.1.1. Sobre los límites a la predicción del curso de las epidemias y posibles mejoras.....	13
1.1.2. Otros usos y utilidades de los modelos predictivos en la propagación de la pandemia.....	14
1.2. ORIGEN y ECOLOGÍA DEL VIRUS SARS-CoV-2, emergencia de nuevos virus.....	15
1.2.1. Reservorios del virus e impacto medioambiental.....	15
1.2.2. Sanidad animal y transmisión del SARS-CoV-2.....	19
1.2.3. Seguridad alimentaria y transmisión del SARS-CoV-2.....	20
1.3. Apps de seguimiento: Llegar a tiempo para frenar nuevos brotes	22
1.3.1. Promesas y limitaciones de las nuevas tecnologías	23
1.3.2. Líneas de actuación futuras	25
1.4. Movilidad: incidencia y propagación de la enfermedad	26
1.5. Pasaporte de Inmunidad	28
1.6. Proyectos en la temática PREVENCIÓN que se desarrollan en el CSIC	30
2. ACTUACIONES SOBRE LA ENFERMEDAD y la conexión CLÍNICA	32
2.1. Entendiendo la enfermedad: dónde, cómo, cuándo y quién transmite el SARS-CoV-2. Pre-sintomáticos, sintomáticos, y asintomáticos. Transmisión en personas asintomáticas.....	32
2.1.1. ¿Por qué tuvimos que confinar a toda la población durante Marzo y Abril?	32
2.1.2. ¿Por qué la primera ola ha sido más severa en unos países que en otros?	34
2.1.3. ¿Cuál es la forma de transmisión del virus?.....	37
2.1.4. ¿Cuándo se transmite el virus durante la infección?	40
2.1.5. Superdispersores: ¿individuos o eventos?.....	40
2.1.6. ¿Dónde se transmite el virus?.....	42
2.1.7. ¿Pueden transmitir el virus los individuos asintomáticos? ¿Cuándo se transmite el virus?	42
2.1.8. ¿Son infecciosas las personas que han dado positivo tras haber sido dadas de alta?	43
2.1.9. ¿Cómo controlamos los brotes después de la primera ola?	43
2.2. Epidemiología genómica para rastrear la transmisión.....	45
2.3. Genética del virus, evolución de la pandemia y respuesta ante la enfermedad	48
2.4. Población infantil. COVID-19 y los niños	51
2.4.1. Gravedad e incidencia de COVID-19 en los niños	52
2.4.1.1. La gravedad en niños es menor que en adultos	52
2.4.1.2. La incidencia observada hasta el momento en niños es menor que en adultos.....	54
2.4.1.3. Distinguir entre sintomatología leve y capacidad de infectarse	56

2.4.2. Posibles razones biológicas detrás de la menor incidencia y gravedad observada en niños	56
2.4.2.1. El papel del receptor viral ACE2	57
2.4.2.2. Inmunidad innata entrenada	60
2.4.2.3. Sistema endotelial	60
2.4.3. El debate sobre la capacidad de infectar de los niños	61
2.4.3.1. ¿Menor incidencia y gravedad significa una menor transmisión de la enfermedad en niños? El debate de la carga viral	61
2.4.3.2. Estudios epidemiológicos	62
2.4.4. Beneficios y riesgos en la educación presencial.....	64
2.4.4.1. El cierre de los colegios tiene grandes costes, sobre todo sociales	64
2.4.4.2. Riesgos de la apertura de los colegios, no sólo un problema para los niños.....	65
2.4.4.2. Riesgos cuando empieza la temporada de infecciones respiratorias	67
2.4.4.3. Cómo abrir los colegios con la máxima seguridad	67
2.5. Gravedad de la enfermedad. Factores de riesgo. Nuevos síntomas y secuelas	69
2.5.1. Conviviendo con el virus en la Fase 2 de la pandemia: ¿por qué prevenir el contagio, y cómo hacerlo?	69
2.5.2. Incidencia y gravedad de la enfermedad. Influencia de la edad y el sexo	71
2.5.3. Otros factores de riesgo	73
2.5.4. Nuevos hallazgos clínicos y secuelas de la COVID-19.....	76
2.6. Genética humana y otros factores en fase de estudio y su conexión con la gravedad de la enfermedad.....	77
2.6.1. Factores genéticos humanos en el riesgo de la COVID-19	77
2.6.2. Microbioma humano y COVID-19	82
2.7. Inmunidad y respuesta inflamatoria ante el SARS-CoV-2	85
2.7.1. Inmunidad adaptativa en COVID-19 y memoria inmunológica	86
2.8. Proyectos en la temática ENFERMEDAD que se desarrollan en el CSIC.....	89
3. ACTUACIONES EN CONTENCIÓN Y DIAGNÓSTICO	93
3.1. Conociendo cómo se trasmite el virus y los protocolos de desinfección	94
3.1.1. Transmisión en el aire de espacios interiores: implicaciones en las características del aire acondicionado.	94
3.1.2. Transmisión-propagación a partir de pequeñas gotas emitidas al toser	98
3.1.3. Superficies con propiedades antivíricas: Aproximaciones desde la ciencia y tecnología de materiales.	99
3.1.4. Trasmisión en aguas residuales y lodos	102
3.1.4.1. Antecedentes del estudio epidemiológico a través de las aguas residuales ...	102
3.1.4.2. SARS-CoV-2 en aguas residuales: factor de riesgo	103

3.1.4.3. Detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales como sistema de alerta temprana	103
3.1.4.4. Optimización de los métodos de toma de muestra, concentración y extracción para la implementación de la herramienta de alerta temprana	105
3.1.4.5. Necesidades futuras	106
3.1.4.6. Conclusiones	107
3.1.5. Transmisión en instalaciones acuáticas, piscinas, mar, balnearios.....	108
3.1.6. Métodos de desinfección: aire, piscinas y zonas acuáticas, ámbito hospitalario y en asistencia primaria, superficies (recubrimiento), textil.....	109
3.1.6.1. Desinfección con ozono	110
3.1.6.2. Desinfección con radiación ultravioleta	111
3.2. Protección específica de las mucosas frente a la entrada del SARS-CoV-2	115
3.3. Proyectos en la temática TRANSMISIÓN Y CONTENCIÓN que se desarrollan en el CSIC	118
3.4. El Papel del Diagnóstico frente A la Pandemia	120
3.4.1. Tipos de test	120
3.4.1.1. Test Víricos	120
3.4.1.2. Funcionamiento de los test basados en la detección de RNA viral	122
3.4.2. Test basados en la detección de antígenos virales	129
3.4.2.1. Test de anticuerpos (o serológicos)	133
3.4.2.2. Situación de los test de diagnóstico en el mercado (a fecha de julio de 2020).....	140
3.4.3. Muestras	143
3.4.3.1. Selección del tipo de muestra	146
3.4.3.2. Guía para la realización de los test.....	149
3.4.3.3. Realización de test RT-PCR.....	152
3.4.3.4. Realización de test serológicos	156
3.4.4. Estrategias de diagnóstico para controlar la expansión de la infección	157
3.4.4.1. Papel de los test de diagnóstico en la salida de condiciones de confinamiento	159
3.4.4.2. Muestras y equipos más apropiados para controlar la transmisión.....	161
3.4.4.3. Capacidades y prioridades para la realización de tests covid-19.....	162
3.4.4.4. Estrategias para la realización de pruebas de rastreo masivo	163
3.4.4.5. Estudios seroepidemiológicos.....	165
3.4.4.6. Conexión con protocolos de triaje, en la clínica	170
3.4.5. Perspectivas tecnológicas en el diagnóstico de la COVID-19.....	172
3.4.5.1. Biomarcadores	172
3.4.5.2. Innovaciones Tecnológicas.....	176

3.4.6. Mapa de centros certificados para el diagnóstico y protocolos	183
3.5. Proyectos en la temática DIAGNÓSTICO que se desarrollan en el CSIC	184
4. ACTUACIONES EN TRATAMIENTO Y VACUNAS	186
4.1. TRATAMIENTO: el esfuerzo desde la investigación para curar la covid-19.....	186
4.1.1. Consideraciones generales y perspectivas.....	186
4.1.2. Reposicionamiento de fármacos	186
4.1.3. Ensayos clínicos	189
4.1.4. Desarrollo de nuevos fármacos.....	189
4.1.4.1. Potenciales dianas terapéuticas. Una aproximación racional.....	191
4.1.4.2. Actuaciones a nivel del sistema inmune	192
4.1.4.3. El screening fenotípico y virtual y las plataformas de cribado.....	192
4.1.5. Fármacos disponibles y en ensayos clínicos.....	194
4.1.5.1. Antivirales.....	194
4.1.5.2. Antimaláricos.....	195
4.1.5.3. Inmunosupresores inhibidores de la IL-6.....	195
4.1.5.4. Inmunosupresores, inhibidores de tormenta de citoquinas.....	196
4.1.5.5. Antiinflamatorios.....	196
4.1.5.6. Anticuerpos neutralizantes	197
4.1.6. Efectos adversos en pacientes tratados.....	198
4.1.7. La estrategia CSIC	199
4.2. Proyectos en la temática TRATAMIENTO que se desarrollan en el CSIC	200
4.1.8. Tecnología y modelos de referencia para el desarrollo de compuestos anti-SARS-CoV-2	204
4.1.8.1 Modelos de estudio, in vitro, in vivo y estudios pre-clínicos ()	204
4.1.8.2 Producción y Explotación	205
4.1.8.3 Conexión con otros organismos y entidades nacionales	205
4.2. Vacunas	206
4.2.1. Características especiales del virus SARS-CoV-2	206
4.2.2. Vacunas en desarrollo para SARS-CoV-2	208
Fases en el desarrollo de una Vacuna	210
4.2.3. Las vacunas del CSIC.....	212
4.2.3.1. Vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en replicones no infectivos	212
4.2.3.2. Vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en el vector MVA no replicativo expresando diversos antígenos virales	212
4.2.3.3. Vacuna sintética con un vehículo de ADN codificando inmunógenos	213
4.2.4. Estado de las vacunas más avanzadas a nivel mundial.....	214

4.2.5. Desafíos y limitaciones en la implementación de vacunas	217
5. IMPACTO GLOBAL DE LA PANDEMIA.....	220
5.1. Residencias de ancianos.....	220
5.2. Covid-19 y Efectos En La Salud Mental	229
5.2.1. Soledad y salud mental en tiempos de COVID-19.....	229
5.2.2 COVID-19 y efectos en la salud mental y suicidio	235
5.3. Habitabilidad	238
5.3.1. Diseño urbano y de la vivienda	239
5.3.2. Rehabilitación del parque de viviendas	239
5.3.3. Equipamiento, suministros energéticos y consumos asociados.	240
5.3.4. Calidad del aire interior, ventilación	241
5.3.5. Medidas específicamente dirigidas a usuarios finales y comunidades.....	241
5.4. El trabajo después de la COVID-19.....	241
5.4.1. Anticipando la era post-COVID.....	241
5.4.2. Los tipos de cambio en el trabajo. Fuentes para el análisis del trabajo remunerado.	243
5.4.3. Los cambios en el trabajo no remunerado	248
5.4.4. La heterogeneidad de los efectos de la pandemia sobre los trabajadores	249
5.4.5. A vueltas con el teletrabajo: el cuánto, el cómo y el quién	250
5.4.6. Los márgenes de crecimiento del teletrabajo: ventajas y desventajas para los trabajadores y los empleadores.	255
5.5. Publicación científica urgente: los cambios en la comunicación científica.....	256
5.5.1. La autocorrección en la ciencia	256
5.5.2. Las reacciones de la comunidad editorial	257
5.5.3. Colaboración internacional, intercambio de datos e IA aplicada a corpus: la triada para manejar grandes corpus de literatura científica	258
5.6. Proyectos en la temática IMPACTO GLOBAL que se desarrollan en el CSIC	260

PRESENTACIÓN

La pandemia COVID-19, causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, se ha convertido en pocos meses en una amenaza para la humanidad, desencadenando la peor crisis sanitaria de este siglo. Más de veinte millones de personas han sido ya infectadas por el virus y más de 700.000 han muerto en todo el mundo como resultado de esta infección.

En el ámbito de la investigación, esta pandemia ha obligado a un esfuerzo extraordinario de colaboración nacional e internacional. El Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha canalizado este esfuerzo creando una Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) denominada Salud Global/Global Health, con el objetivo de encontrar soluciones a corto, medio y largo plazo, para reducir el impacto de esta pandemia en nuestra sociedad.

La plataforma ha movilizado y coordina a más de 300 grupos de investigación de más de 90 centros del CSIC, en seis grupos de trabajo temáticos, que tratan de cubrir con un enfoque interdisciplinar todos los aspectos de la pandemia: Prevención, Enfermedad, Contención y Diagnóstico, Tratamiento y Vacunas, Impacto social, y Comunicación.

Este informe, elaborado desde esta plataforma, presenta por una parte el conocimiento actual a nivel global que tenemos en estas temáticas sobre la pandemia, basado en las publicaciones e informes científicos y técnicos publicados hasta el momento, y en paralelo los proyectos de investigación en desarrollo por los grupos de investigación del CSIC.

Gracias al apoyo a través de convocatorias y donaciones directas de entidades públicas y privadas, y también de particulares, a quienes desde aquí queremos agradecer la confianza depositada, el CSIC ha puesto en marcha más de 80 proyectos y acciones de investigación, que abarcan desde el estudio del genoma del virus, la genética de los pacientes, su respuesta inmune, la gravedad de la infección, hasta el desarrollo de antivirales, vacunas, sistemas de diagnóstico, de monitorización, de protección, de desinfección, etc.

Nuestro conocimiento sobre la pandemia y su evolución está cambiando rápidamente, y por ello una parte importante de los contenidos de este informe deberán actualizarse, esperamos que tanto la investigación en el CSIC como a escala nacional y global logren que podamos describir en el futuro como estos avances han logrado que la pandemia quede controlada.

MADRID, 15 de agosto de 2020

Victoria Moreno

Vicepresidencia Adjunta de Áreas Científico-Técnicas, coordinadora del informe.

INTRODUCCIÓN

Esta iniciativa arranca en el mes de marzo con el objetivo de articular de forma coordinada todos los aspectos en relación con la evolución de la pandemia para estructurar el papel de la investigación mediante una plataforma que nos ayude con respuestas lo antes posible, y especialmente que permita identificar un protocolo de actuación para asegurarnos de que estamos preparados ante estas pandemias en el futuro.

La PTI Salud Global surge a partir de un instrumento reforzado en el actual Plan Estratégico CSIC 2021, la figura de las Plataformas Temáticas Interdisciplinares (PTIs), orientadas, con carácter de misión, a los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Su comisión de coordinación está dirigida por la profesora Margarita del Val (CBMSO), y en ella participan además de expertos y los coordinadores de los diferentes grupos de trabajo, la vicepresidencia de investigación y el gabinete de presidencia del CSIC.

Las diferentes acciones realizadas han tenido un gran impacto desde el punto de la visibilidad y reconocimiento de la labor del CSIC y la promoción de los resultados de la plataforma, destacándose el importante grado de satisfacción por la implicación y el esfuerzo multidisciplinar conseguido: la PTI ha conseguido movilizar a más de 300 grupos de investigación y 91 centros e institutos del CSIC. Resultado de esta coordinación ha sido la creación de seis grupos de trabajo temáticos: Prevención, Enfermedad, Contención y Diagnóstico, Tratamiento y Vacunas, Impacto social, y por último necesidad de Comunicación a la sociedad, en particular en Educación. También considera cuatro perspectivas transversales: Innovación, Fuentes de Información, Datos y Aplicaciones de Inteligencia Artificial y la Coordinación Autonómica. En el marco de estos grupos temáticos, los investigadores del CSIC trabajan para poner en valor el papel de la ciencia en todas sus dimensiones, mediante la creación de una estructura de investigación estable a través de los resultados de proyectos propios, el análisis de los resultados de otros investigadores y su discusión, y la revisión de los hallazgos más recientes generados por la comunidad científica haciendo referencia a otros informes y recomendaciones en el contexto nacional e internacional. Se ha considerado a su vez el impacto que la incidencia de la pandemia tiene en la sociedad, promoviendo numerosas acciones de difusión para llevar a la ciudadanía información basada en la investigación sobre la evolución de la pandemia, dudas y hallazgos recientes, y, sobre todo, un buen catálogo de ideas y de incertidumbres sobre los principales retos a los que nos tenemos que enfrentar.

A través de una newsletter de 'Novedades Internacionales', la PTI Salud Global también ha contribuido semanalmente a todos estos conocimientos. Desde la investigación interdisciplinar y en colaboración con la clínica y el sector industrial, su objetivo ha sido poner más énfasis en la actualidad internacional, la relevancia social de los artículos y noticias más recientes y, presentar los resultados de la investigación del CSIC dentro de un contexto más amplio. La selección de los artículos científicos internacionales publicados cada semana y los topics más relevantes en cada una de las temáticas de trabajo de la plataforma, y la integración de artículos de opinión que ofrecen una visión crítica y motivación de los científicos seleccionados han proporcionado respuestas a las inquietudes de cada momento.

Este informe surge del análisis detallado de todos estos conocimientos que ha hecho posible la investigación hasta este momento. La recopilación de la evidencia científica recogida durante estos meses en la newsletter de la PTI Salud Global del CSIC junto con el avance de las

investigaciones en los proyectos que se desarrollan, han motivado la elaboración de este documento, que tiene como objetivo difundir desde un enfoque global las principales investigaciones en marcha a nivel mundial, y las respuestas y soluciones basadas en proyectos en los dominios en que los grupos de investigación del CSIC son expertos.

El documento se estructura en cinco grandes bloques de actuación que constituyen los pilares de trabajo de la PTI: prevención, enfermedad y su manejo en la clínica, protocolos de contención y diagnóstico, terapia y vacunas, e impacto global. En cada uno se han seleccionado aquellos temas más relevantes que cubren los diferentes ámbitos de estudio. Se revisan los puntos críticos sobre la transmisión, y cómo podemos manejarlos para anticiparnos a evitar contagios en el trabajo, en las residencias, en las escuelas, como monitorizar la evolución del virus, como controlar la movilidad, como no saturar hospitales..., y se discute el conocimiento generado que nos permite cierta certidumbre en la toma de medidas de precaución y siendo conscientes de la forma como interactuamos. Se analiza la evolución constante de las investigaciones y que desafíos científicos continúa planteando la pandemia para entender el SARS-CoV-2, su conexión con otros virus y el medioambiente, como causa la enfermedad y sus secuelas, la estrategia del virus frente a nuestra inmunidad, y cómo estimar la verdadera escala de la infección a través de las nuevas tecnologías y los métodos cada vez más eficaces de diagnóstico, el impacto de la COVID-19 en la población infantil, cómo estamos aprendiendo a proteger a las comunidades más vulnerables, especialmente las personas mayores que viven en residencias, y las que viven en zonas del mundo sin un sistema de bienestar social, y por supuesto, los tratamientos efectivos y las perspectivas de la creación de una vacuna que funcione por un periodo de tiempo extenso. En este sentido, el CSIC está haciendo un gran esfuerzo para dar una oportunidad a las tres vacunas en desarrollo dentro de esta institución, persigue diferentes ensayos clínicos para probar la eficacia de fármacos identificados a partir de colecciones propias en una plataforma de cribado avanzada, ha desarrollado kits de diagnóstico y equipos de protección que se comercializan en España, y está al frente de la investigación y asesoramiento científico en los diferentes ángulos de la pandemia, desde la prevención hasta encontrar su cura.

Para cada una de las secciones planteadas, se ha revisado en profundidad la evidencia disponible en la literatura científica y, cuando es posible, se plantean recomendaciones y discusiones basadas en los datos de la investigación para una mejor dilucidación de las posibles medidas y estrategias que ayuden a la sociedad y al sistema de salud a afrontar mejor las nuevas presiones derivadas de la pandemia COVID-19 y a mitigar el impacto de su evolución. Se ha priorizado que estos descubrimientos acerquen claramente la investigación y sus logros, a las personas y al futuro, fomentando la innovación y la transferencia de conocimiento a la sociedad.

El contenido de este informe se mantendrá actualizado mediante un resumen elaborado desde la PTI Salud Global, que con carácter periódico revisará los nuevos hallazgos y su alcance de acuerdo a la evolución de investigación y sus conclusiones más relevantes.

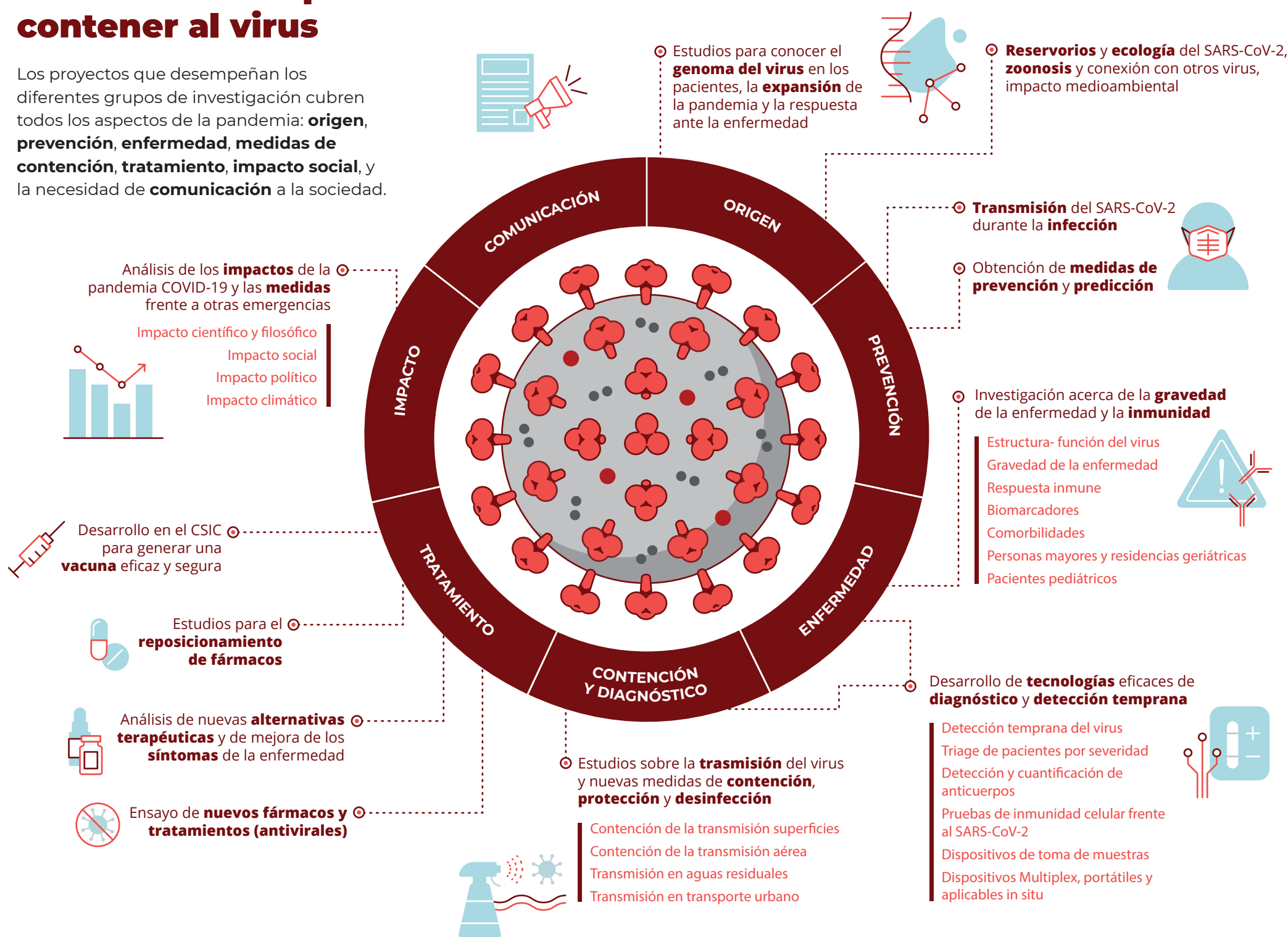
El conocimiento científico se une para combatir la COVID-19

El **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**, el mayor organismo de investigación en España, ha creado **Salud Global/Global Health**. Una **Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI)** para dar respuestas y soluciones a todos los aspectos que rodean la pandemia. Esta iniciativa incluye muchos de los **proyectos de investigación** más innovadores del momento, y cuenta con el **apoyo financiero** de distintas entidades y empresas.

+300 grupos de investigación trabajan juntos en soluciones especializadas en cada ámbito

Una visión 360° para contener al virus

Los proyectos que desempeñan los diferentes grupos de investigación cubren todos los aspectos de la pandemia: **origen, prevención, enfermedad, medidas de contención, tratamiento, impacto social**, y la necesidad de **comunicación** a la sociedad.



Tecnologías y productos que acercan el futuro

Los **logros** más importantes de **PTI Salud Global** contribuyen con medidas y estrategias a **corto y medio plazo**.

Estas ayudarán a la sociedad y al sistema de salud a **afrentar mejor las nuevas presiones** originadas de la pandemia COVID-19 y a **mitigar el impacto** de su evolución.



Tratamiento

Se están investigando tratamientos basados en el desarrollo de anticuerpos, en el reposicionamiento de fármacos e inhibidores de la respuesta inflamatoria. También se analizan nuevas combinaciones de antivirales incluyendo varias plataformas de cribado.



Diagnóstico

Se han desarrollado **tests de diagnóstico rápido** y fiable para detectar la **inmunidad** (kit ELISA), un sistema de screening radiológico basado en **inteligencia artificial** para diagnóstico de **neumonía**, así como tests rápidos **Point-of-care**. Además, se han realizado estudios de detección del virus en **aguas residuales** y en el **aire**.



Candidatos a vacunas

Existen varios prototipos basados en antígenos, proteína S, replicones no infectivos o vacunas de ADN que codifican inmunógenos.



Contención y protección

Se han elaborado **filtros** con certificación FFP2 y FFP3 para **mascarillas** y **respiradores biodegradables**. Además, se está trabajando en **enjuagues bucales** que atrapan al virus y detienen su propagación y en el desarrollo de **superficies y textiles antimicrobianos**. También se emplea la **inteligencia artificial** para medidas de **distanciamiento social**.

1. ACTUACIONES EN PREVENCIÓN

1.1. MODELOS DE PREDICCIÓN

1.1.1. Sobre los límites a la predicción del curso de las epidemias y posibles mejoras

Autora: Susanna Manrubia

Desde el comienzo de la expansión de la COVID-19 hemos asistido a multitud de intentos de predecir los estadios futuros de la epidemia. Esto se ha visto facilitado por el hecho de que cierta clase de modelos sencillos, abordables desde un conocimiento matemático y computacional *amateur* (los llamados de tipo SIR, por susceptible-infectado-recuperado) permiten simular la dinámica epidemiológica básica. Con mínimas modificaciones, estos modelos pueden reproducir los datos empíricos, por ejemplo, la curva del número diario de nuevos infectados, con notable fidelidad, produciendo la falsa impresión de que van a ser igualmente capaces de predecir el futuro de la epidemia a medio plazo.

En nuestro proyecto de investigación hemos abordado los límites a la predicción en modelos genéricos de propagación. Una propiedad compartida por todos ellos, con independencia de su grado de detalle, es que están diseñados para reproducir la dinámica básica del contagio: esta resulta de un proceso multiplicativo, análogo a una reacción en cadena. Los procesos multiplicativos se caracterizan por un crecimiento (o decrecimiento, en las fases de descenso) dominado por una función exponencial. Resulta que toda dinámica exponencial es intrínsecamente impredecible. Así, cuando ajustamos los datos empíricos, sin importar el modelo subyacente que tomemos, siempre habrá un cierto grado de incertidumbre, o error, en los parámetros estimados. Esta incertidumbre es amplificada por el proceso exponencial, con una consecuencia inmediata: las predicciones que podamos derivar solo son fiables en una ventana temporal a futuro estrecha y en términos de probabilidad; es decir, son de naturaleza semejante a la de las predicciones que habitualmente escuchamos en relación al tiempo meteorológico.

No parece pues posible predecir con certeza (ni siquiera con un error de pocos días) el momento en que se producirá el pico de la epidemia, y mucho menos su finalización, cuando esta se halla en fase de expansión. De hecho, la progresión que estamos observando en distintos países del mundo apunta a que, incluso tras el pico, no se puede asegurar que la propagación vaya a detenerse siguiendo un decrecimiento monótono. Basta ver la progresión de la epidemia en España o Italia, donde al pico ha seguido un *plateau* de tendencia imposible de determinar, o los casos de USA, Israel, Japón o Australia, entre otros, que tras pasar el pico y experimentar un alentador descenso han visto remontar el número de casos y han regresado a la situación pre-pico (1).

El grado de la inevitable incertidumbre en la predicción depende de cuatro factores esenciales sobre los que tenemos un control desigual:

(1) Hannah, R., Ortiz-Ospina, E., Beltekian, D. et al. *Coronavirus (COVID-19) Cases*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-cases>

1. **La calidad de los datos empíricos.** La respuesta de cualquier modelo depende de la precisión y abundancia de los datos que usemos para entrenarlo. En este punto hay mucho que mejorar a nivel institucional, como se ha visto en esta pandemia, a fin de conseguir datos precisos, abundantes, detallados en el espacio y en el tiempo y compartidos. Este artículo resume acertadamente los problemas asociados (2).
2. **La adecuación de los modelos.** Este aspecto es claramente mejorable, y hay mucho que podemos y debemos hacer al respecto. Deberíamos aspirar a conseguir modelos de consenso con el grado justo de complejidad, evitando la sobre parametrización, pero incluyendo todos los mecanismos relevantes, a fin de que pudieran hacer un uso óptimo de los datos disponibles. Estos modelos deberían ser entrenados previamente para evaluar la fiabilidad de sus predicciones, usando para ello casos conocidos (COVID-19 va a ser pronto el mejor ejemplo que tengamos). Por el momento existe cierta controversia sobre la mejor adecuación de modelos fenomenológicos, con pocos parámetros, o modelos detallados que incluyan variabilidad individual, movilidad y estructura espacial, para describir la estadística del proceso epidemiológico.
3. **La impredecibilidad intrínseca.** Como hemos demostrado, es la propia naturaleza del proceso la que pone límites a su predicción. Pero si conseguimos datos abundantes y precisos y modelos fiables, será este único factor el que limitará el horizonte de predictabilidad. Este punto se describe en trabajo publicado por investigadores del CSIC (3).
4. **El comportamiento individual y colectivo.** Este es un importante factor que afecta a la dinámica epidémica y modifica de forma continuada su futuro. Medidas de contención como el confinamiento o la cuarentena, en la base del cambio en la movilidad de los individuos, han doblegado una curva creciente hasta conseguir su contención, junto con otras medidas que contribuyen a disminuir el número medio de contactos por individuo (uso de mascarillas, medidas higiénicas, distanciamiento físico, ...). En las siguientes fases de la pandemia, ingresando en la nueva normalidad, las acciones de los individuos pueden jugar un papel determinante que, por otra parte, no es posible incluir de forma explícita en los modelos. En este punto se hace inevitable usar parámetros efectivos que sopesen el efecto de distintos hábitos en la dinámica de propagación.

1.1.2. Otros usos y utilidades de los modelos predictivos en la propagación de la pandemia

Autor: Pablo Martínez Ruiz del Árbol

El interés de los modelos matemáticos no se restringe únicamente a su utilidad para predecir de forma exacta la propagación de la enfermedad, sino también como un laboratorio numérico en el que evaluar de forma comparativa, el impacto y la importancia de determinados parámetros en la propagación de una epidemia. Varios estudios llevados a cabo en diferentes partes del mundo han logrado usar modelos matemáticos para estimar el número de transmisiones no documentadas, y por tanto el número real de infecciones, o para comparar esos factores, antes

(2) Llaneras, K. *Los problemas de usar datos del siglo pasado para una pandemia del siglo XXI*. El País [Internet]. 2020. Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/crisis-del-coronavirus/2020-06-20/los-problemas-de-usar-datos-del-siglo-pasado-para-una-pandemia-del-siglo-xxi.html>

(3) Castro, M., Ares, S., Cuesta, J.A., Manrubia, S. Predictability: Can the turning point and end of an expanding epidemic be precisely forecast? *arXiv:2004.08842* [q-bio.PE] [Internet]. 2020. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/2004.08842>

y después de que se declarase la emergencia sanitaria. A modo de ejemplo, un modelo matemático centrado en el análisis del número de contagios en la ciudad de Wuhan durante las primeras semanas de propagación, revela que el número de casos no documentados alcanzaba un 86% antes de que las restricciones de movilidad fueran implantadas. También se estimó que aproximadamente el 79% de los casos documentados habían sido originados por casos no documentados.

Otros modelos matemáticos, de los llamados *basados en agentes*, han sido utilizados para evaluar de forma comparativa el impacto de medidas de protección sanitaria como por ejemplo el uso de mascarillas. Este tipo de técnica modela a cada individuo dentro de una población, como un autómata o agente con unas reglas de comportamiento sencillas que simulan los patrones básicos de movilidad poblacional, así como sus costumbres, además de los detalles del proceso infeccioso. En el estudio mencionado, una fracción de los agentes porta una mascarilla, lo que se refleja en una menor probabilidad de infectar a otros agentes. El estudio concluye que el uso de las mascarillas tiene un impacto de gran magnitud cuando el 80% de la población usa la medida de protección, pero un impacto nulo o muy limitado cuando tan sólo el 50% de la población o menos implementa la medida.

En esta misma línea, el CSIC ha realizado varios estudios utilizando modelos basados en agentes. Uno de estos estudios, ha incorporado la opción de que los agentes porten un dispositivo de rastreo que registra el tiempo y el lugar de los contactos de proximidad entre agentes. La información registrada se almacena en una base de datos de tipo grafo “online”, que permite ejecutar operaciones de rastreo y seguimiento. En este contexto, el estudio compara el impacto de diferentes estrategias de confinamiento: basadas en tests PCR aleatorios, test específicos a cohabitantes de agentes infectados, o test específicos a aquellos contactos de proximidad registrados por el dispositivo de rastreo. El estudio concluye que, bajo determinadas circunstancias, los dispositivos de rastreo pueden tener un gran impacto, siempre y cuando sea instalado por una fracción de la población superior a un $\sim 70\%$. Su impacto se reduce igualmente cuando la fracción de personas asintomáticas es alta, por encima del 50%, o cuando el periodo en el que las personas pueden infectar sin presentar síntomas es largo, típicamente mayor que 4 días.

En todos los casos, el modelado matemático permite una aproximación numérica y cuantitativa al problema de propagación epidémica, ahondando en la comprensión de sus dinámicas y en la identificación de parámetros clave para su control. Igualmente, las simulaciones detalladas constituyen un banco de pruebas en el que evaluar el impacto de medidas sanitarias y estrategias de confinamiento, proporcionando una fuente de información más para mejorar la toma de decisiones.

1.2. ORIGEN Y ECOLOGÍA DEL VIRUS SARS-CoV-2, EMERGENCIA DE NUEVOS VIRUS

Autores: Lara Lloret, Montserrat Vila, Julio Benavides, Angel Ruiz-Mantecón, Victoria Moreno

1.2.1. Reservorios del virus e impacto medioambiental

Los análisis de las secuencias genómicas muestran que, como los demás coronavirus humanos, SARS-CoV-2 representa un nuevo caso de zoonosis, es decir, una infección producida a través de un “salto de hospedador” del patógeno desde otra especie animal hasta la nuestra. No se conoce en la actualidad el reservorio del SARS-CoV-2. Dado que el virus solo se ha encontrado de forma natural en el hombre, el proceso y mecanismos que lo han originado siguen desconocidos.

El virus SARS-CoV-1, que tiene un genoma parecido al SARS-CoV-2, fue el causante de una primera zoonosis en 2002 que causó una epidemia con mas de mil personas infectadas. En la búsqueda de su origen epidemiológico ya en 2017, se encontró que hasta cuatro especies de murciélagos presentaban una diversidad y prevalencia alta de virus similares del grupo de los coronavirus en una cueva en Yunnan, a unos 1.600 kilómetros al sudoeste de Wuhan. En ambas epidemias, los virus naturales mas próximos a los humanos son coronavirus presentes en murciélagos, lo que parece indicar que el origen evolutivo de los virus causantes de estas zoonosis puedan ser virus de murciélagos. Estos animales, esenciales para el mantenimiento de los ecosistemas, controlan plagas de insectos, dispersan semillas y polinizan plantas, son muy tolerantes a los virus (4). De los siete coronavirus humanos conocidos, solo tres provocan enfermedades potencialmente letales, y los tres parecen presentar su ancestro en un virus hésped de murciélagos, que en general muestran alta prevalencia de coronavirus similares, pero sin manifestar enfermedades evidentes asociadas. Las otras epidemias recientes por coronavirus (SARS y MERS), que causan un síndrome respiratorio agudo con elevada mortalidad, presentaron un hésped animal intermediario: civetas y dromedarios respectivamente, pero al no haberse detectado los virus en animales salvajes, el reservorio natural se desconoce. En el caso de COVID-19, no se conoce ni el reservorio ni si ha existido realmente hésped intermediario. En un principio se apuntó al pangolin malayo como candidato más probable por la similitud en una parte del genoma que codifica la zona de union del virus a la membrana entre un coronavirus del pangolin con la secuencia del SARS-CoV-2. Estudiando el resto de los genomas, esta hipótesis ha sido finalmente descartada, aunque se mantenga muy posible la existencia de un hésped intemediario en el origen de la pandemia en un animal de consumo humano como fue el caso de las civetas para el SARS. Parece que, el estrés al que sometemos a muchos de estos animales cuando los manipulamos y hacinamos en mercados multiplica la carga vírica y el riesgo de contagio y transmisión a personas. Si además el comercio no está regulado y el suministro de estos animales proviene de caza ilegal de animales salvajes, la puerta a estas infecciones está abierta. Es esencial disponer de instrumentos de regulación a escala internacional. A su vez son necesarios más estudios que identifiquen qué poblaciones animales son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, y que potencialmente puedan actuar como reservorio y/o padezcan la infección, como método para descubrir futuras vías de transmisión de virus a la especie humana. También se deben investigar aquellos procesos de creacion de diversidad genetica como es la recombinación, común en coronavirus, que puedan dar lugar a zoonosis similares a la actual por el SARS-CoV-2 por otros coronavirus animales y que puedan incrementar su transmisibilidad o letalidad. es importante resaltar que en ninguna de estas zoonosis se ha comprobado que los murciélagos hayan jugado un papel más directo en la transmisión humana y que concretamente el SARS-CoV-2 no se ha encontrado en ningún murciélago por lo que no hay evidencias de que estos animales nos puedan transmitir un virus que no tienen ni a nosotros ni a cualquier otro animal, independientemente de que puedan llegar a compartir el mismo nicho ecológico. De hecho, aunque el origen de esta pandemia parece claro que está la transmisión del SARS-CoV-2 desde una especie animal a personas, al contrario de lo que ocurre en el MERS-CoV, la fuente de contagio actual es exclusivamente por la transmisión de persona a persona. Lo mismo ocurrió con el SIDA, una enfermedad de origen zoonótico cuya transmisión contemporánea no está mediada por animales.

Diferentes estudios apuntan también a la importancia de analizar la ecología de las enfermedades infecciosas emergentes, en especial aquellas en que los animales puedan ser reservorio (vertebrados) o vectores (mayoritariamente insectos) de su transmisión. Es importante resaltar que la introducción de especies exóticas por ejemplo mascotas o

inadvertidamente como mosquitos puede ser una vía de entrada de nuevos patógenos humanos para los que no estemos inmunizados. Recientemente se ha publicado uno de los primeros estudios sobre el posible papel de los mosquitos en la transmisión del SARS-CoV-2, tras la realización de pruebas en las que inyectan el virus por inoculación intratorácica (4), se sugiere que incluso en condiciones extremas, el virus SARS-CoV-2 es incapaz de replicarse en los mosquitos y, por lo tanto, no puede transmitirse a las personas ni siquiera en el caso improbable de que un mosquito se alimentara de un huésped vírico.

Determinar tanto las condiciones ambientales que favorecen la emergencia de nuevos patógenos como las estrategias de conservación que disminuyan su prevalencia son importantes para la prevención de sus impactos tanto en salud pública como en las derivadas socioeconómicas. Actitudes humanas que afectan directamente a la naturaleza de forma descontrolada, como las que causan el comercio, la caza y el consumo de animales silvestres, la perturbación de los espacios naturales o la sobreexplotación ganadera, dañan la biodiversidad y su efecto protector, y a la larga favorecen el trasvase de patógenos. Actualmente solo conocemos un 1% de los virus presentes en animales silvestres y se sabe muy poco sobre su propagación y cuáles son las especies hospedadoras. Existen además muchos otros microorganismos tales como bacterias o protozoos que pueden transmitirse a través de insectos (ej. garrapatas, chinches).

Uno de los desafíos más prioritarios a los que tenemos que enfrentarnos es avanzar en el conocimiento tan limitado que tenemos de la biodiversidad natural de virus y otros patógenos que potencialmente pueden ser dañinos para la humanidad. El conocimiento de esta biodiversidad natural afecta no sólo a los virus que pueden tener un papel como patógenos sino al microbioma del ecosistema completo, incluido la formación del suelo y en el océano. Se necesitan estudios profundos de prospección, conocer a estos virus mediante las técnicas moleculares más avanzadas y clasificarlos, así como los reservorios y especies portadoras. Es fundamental explorar las relaciones evolutivas entre ellos para crear un catálogo de la biodiversidad de los virus, y sus familias. Conocer en qué condiciones pueden llegar a una determinada especie portadora, y saltar de una especie a otra, también es crucial comprender las dinámicas de propagación e identificar los puntos calientes de contagio en una red compleja de relaciones entre humanos en un mundo global. Pretender identificar todos los patógenos de los animales silvestres susceptibles de transmitirse a los humanos es una tarea imposible, pero lo esencial es establecer un buen sistema de detección temprana.

El cambio climático forma parte del proceso más amplio que llamamos cambio global, que se refiere a todas las alteraciones del funcionamiento del sistema Tierra. Son recientes otras pandemias de efectos menores, como el zika y la gripe aviar, muy probablemente favorecidas por el cambio climático. Hay que cambiar el paradigma de actuación frente a las pandemias porque otras emergerán en el futuro, consolidar una sola salud global que proteja a la vez ecosistemas, fauna y humanos.

(4) Huang, Y.S., Vanlandingham, D.L., Bilyeu, A.N. et al. SARS-CoV-2 failure to infect or replicate in mosquitoes: an extreme challenge. *Sci Rep.* 2020;10, 11915. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68882-7>

Los coronavirus están presentes también en diferentes especies domésticas (gatos, conejos, perros, etc.) y en algunas de interés ganadero (ovejas, caballos, vacas y cerdos, etc.) causando enfermedades respiratorias y gastrointestinales graves. Hasta el momento se ha identificado presencia de SARS-CoV-2 en perros, gatos, tigres, leones y visones, pero siempre relacionados a una infección de origen humano. Existen pruebas experimentales que demuestran que los hurones, hámster y macacos también pueden padecer la infección por este virus y son susceptibles de transmitir el virus entre individuos de la misma especie. En el caso del visón, además del evidente contagio horizontal entre visones, existen sospechas de transmisión de humano, perro o gato a visón y de visón a humano. Por otro lado, la especificidad de la interacción entre el virus y el receptor celular puede ayudar a la identificación de especies potencialmente susceptibles. Así, un análisis de la afinidad del receptor (ACE-2) para unirse a SARS-CoV-2 ayuda a identificar las especies susceptibles y, por lo tanto, las de interés desde el punto de vista epidemiológico. Se han identificado 5 amino ácidos esenciales en la secuencia de ACE-2 para la unión a SARS-CoV-2. En gatos, animal susceptible a la infección, el receptor presenta identidad en 3 de las 5 posiciones analizadas, siendo 4 de 5 en el caso de cerdos, vacas y ovejas para los que se puede suponer una buena capacidad de unión. En un análisis posterior de este receptor, se evidencia la presencia de 19 aminoácidos claves para el reconocimiento de SARS-CoV-2. Los gatos presentan una identidad de 16/19 con el humano, siendo en ovinos y vacunos de 15/19 y en hurones de 11/19. Así, la infección de ovinos, porcinos y vacunos inferida a través de la identidad en el receptor no es descartable. Una de las principales características de los coronavirus humanos y animales es que, a pesar de que no muestran tasas de mutación elevadas, tienen gran tendencia a la recombinación, por lo que la presencia previa de coronavirus animales y humanos junto con la circulación de SARS-CoV-2 en estas especies, hace especialmente interesante la vigilancia de los animales domésticos como un factor potencial del riesgo de recombinación y re-infección.

Actualmente, el Instituto de Ganadería de Montaña (CSIC-Universidad de León) ha planteado la posibilidad de llevar a cabo un proyecto para estudiar el posible papel de los rumiantes domésticos como reservorio de la enfermedad COVID-19. La identificación de animales domésticos como posible reservorio de la enfermedad podría tener un alto impacto tanto en el desarrollo de medidas encaminadas a proteger la salud pública como en la mejora del diagnóstico de la enfermedad. En este sentido, las explotaciones de rumiantes, como por ejemplo las de ovino o vacuno de leche o las de cebo de terneros para producción de carne, tienen especial interés por el estrecho contacto que existe entre los ganaderos, trabajadores de las granjas y los animales. Esta investigación se basaría en el desarrollo de una prueba de diagnóstico de tipo ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: “ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas”) que pueda ser empleada en diversas especies animales y que permita el análisis de un número elevado de muestras en un tiempo relativamente escaso. Este estudio se realizaría en colaboración con las autoridades sanitarias de Castilla y León y se basaría en una encuesta epidemiológica en aquellas explotaciones ganaderas de vacas, ovejas y cabras ubicadas en localidades donde se hallan diagnosticado casos de infección de personas por SARS-CoV-2 y por tanto existiese un mayor riesgo de exposición al virus y, en su caso, del establecimiento de reservorios animales, donde se investigaría la excreción del mismo.

Recientemente, se ha identificado, de forma teórica y basándose en la expresión de los receptores celulares del SARS-CoV-2, que diferentes órganos de la cabra son susceptibles de ser infectados por el virus. Siguiendo un diseño similar, pero esta vez planteado *in vitro*, investigadores del CSIC en el Instituto de AgroBiotecnología (IDAB), plantean realizar un estudio basado en un cribado, mediante la infección con pseudovirus de SARS-CoV-2, en líneas celulares

de especies potencialmente susceptibles, como vacas, cabras y ovejas, y posteriormente, se completaría con el posterior estudio virológico en muestras de heces de explotaciones potencialmente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, así como en poblaciones de posibles transmisores, como gatos asilvestrados. Este estudio también plantea la importancia de caracterizar los coronavirus identificados en animales y humanos (tanto SARS-CoV-2 como otros coronavirus humanos y animales) mediante secuenciación masiva de RNA con el objetivo de evaluar la eventual recombinación y los riesgos de emergencia y re-emergencia en el ser humano de nuevos coronavirus relacionados con la actual pandemia de SARS-CoV-2. A su vez, el análisis de aguas residuales de las explotaciones ganaderas tal y como se ha empezado a hacer en algunas ciudades podría ser también un mecanismo muy importante de control.

1.2.2. Sanidad animal y transmisión del SARS-CoV-2

Instituciones reconocidas en el campo de la Sanidad Animal, como la Organización Mundial para la Salud Animal (OIE), los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) o la Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA), afirman, a partir de la información actualmente disponible, que los animales domésticos no parecen desempeñar un papel epidemiológico relevante en la propagación de COVID-19. La mayor parte de los casos animales de SARS-CoV-2 descritos hasta la fecha han mostrado una sintomatología leve o inexistente refiriendo un contacto previo con personas (dueños, cuidadores, etc.) diagnosticadas de COVID-19 o con sospecha de enfermedad como la causa más probable de contagio. No hay todavía suficiente información avalada sobre si animales de compañía entre los que se incluyen gatos y perros podrían contagiar la enfermedad, es decir, hasta el momento la mayoría de las evidencias disponibles sobre la dirección de transmisión de este nuevo coronavirus en los casos puntuales descritos en animales ha sido de humanos a animales y no parece que estos animales los transmitan a las personas.

En las últimas semanas se han puesto de manifiesto focos de contagio en granjas de animales, en una primera fase con la detección del SARS-CoV-2 en varias granjas de visones en Holanda, se demostró la susceptibilidad de esta nueva especie animal a la enfermedad causada por COVID-19, causando en los animales síntomas respiratorios de leves a moderados, y en algún caso afecciones gastrointestinales. También se han identificado casos de visones con coronavirus en Dinamarca, el mayor productor mundial, y en Países Bajos. Aunque los animales no mostraron ningún síntoma, se sacrificaron cientos de miles para evitar que los granjeros se infectaran. Unas semanas después, hemos conocido que las autoridades sanitarias de Aragón han ordenado el sacrificio de 93.000 visones en una granja afectada como medida preventiva para evitar el contagio a humanos del nuevo coronavirus tras encontrarse que la mayoría de ellos portaban el SARS-CoV-2. Aunque en la mayoría de los casos, como en la granja de Aragón, se apunta hacia la transmisión de humano a visón como el origen de los focos, en otros casos, como en Holanda, se ha planteado que bien los gatos, u otros hospedadores intermediarios silvestres como los conejos, hayan también participado en la transmisión del SARS-CoV-2 a las granjas de visones.

En la industria agroalimentaria y de procesamiento de carnes hay un riesgo elevado de sufrir brotes: hablamos de mucha gente que trabaja en contacto estrecho en un entorno cerrado. Las condiciones de humedad y temperatura que son las idóneas para el despiece de la carne, son también las mejores condiciones para que se transmita el SARS-CoV-2, siendo especialmente crítico a través de un aerosol de gotas/estornudos en estas condiciones. Además, el ruido asociado en estas industrias implica hablar en voz alta, en proximidad y muchas veces sin posibilidad de mantener la distancia mínima que es el caldo de cultivo perfecto para eventos de

superdispersión. Algunos países como Estados Unidos y Alemania han reportado diversos brotes de COVID-19 en industrias cárnicas, sobre todo en mataderos, con un elevado número de contagios. En España aún no se ha declarado oficialmente ningún foco de estas características, pero es una posibilidad muy real, ya que estas industrias favorecen la aparición de muchos infectados a partir de un solo evento que reúne las condiciones adecuadas para facilitar la transmisión.

Este es un nuevo escenario en el que, una vez más, virólogos, especialistas en biomedicina, veterinarios y otros actores sanitarios deben trabajar juntos y coordinados a través de la visión de Salud Global, que se está haciendo cada vez más fuerte como concepto de necesidad de investigaciones coordinadas y multidisciplinarias. Se debe hacer hincapié en la necesidad de realizar una vigilancia activa, potenciando el diagnóstico como principal herramienta preventiva. La búsqueda activa de nuevos casos de contagio, mediante diferentes estrategias epidemiológicas, permitiría evitar la aparición y, sobre todo, propagación de nuevos focos de infección, tanto de esta enfermedad, como de aquellas otras zoonosis que siguen suponiendo un grave riesgo a la salud pública.

1.2.3. Seguridad alimentaria y transmisión del SARS-CoV-2

Durante la crisis de la pandemia COVID-19 también ha ocupado un papel esencial el sector de la alimentación no solo a través de su respuesta para asegurar el abastecimiento de productos sino también para garantizar la seguridad alimentaria dentro del enfoque de la salud global. Los consumidores han adaptado sus hábitos de consumo a las circunstancias que hemos vivido, dan prioridad a cuestiones como la salud, el bienestar o la sostenibilidad a la hora de adquirir alimentos y bebidas, pero ahora también se pone en relieve su seguridad. La seguridad alimentaria se consigue principalmente mediante medidas preventivas y depende sobre todo del compromiso de todos los agentes de la cadena alimentaria, de la granja a la mesa.

La EFSA (de su siglas en inglés, European Food Safety Authority) ha realizado un seguimiento estrecho en relación con la COVID-19, concluyendo que en la actualidad, no hay pruebas de que los alimentos puedan ser una fuente o una vía de transmisión probable del virus (5). El virus SARS-CoV-2 no se ha detectado en el agua de consumo. Teniendo en cuenta que la principal vía de entrada de la contaminación son las vías respiratorias, el paso del virus de una persona infectada a los alimentos puede producirse cuando no se siguen las normas de higiene mediante estornudos, tos o contacto directo con las manos sucias, depositando gotas en los alimentos o en una superficie o utensilios de contacto (tabla de cortar, plato, superficies, etc.). Hasta la fecha, no hay pruebas que sugieran que el consumo de alimentos contaminados pueda provocar una infección a través del tracto digestivo. Esto deja sólo la posibilidad de infección de las vías respiratorias durante la masticación, lo que no puede excluirse completamente.

La magnitud de la actual pandemia COVID-19 también ha puesto de relieve la importancia de los aspectos relacionados con la inocuidad de los alimentos en la producción primaria, como el impacto de la preferencia por la carne fresca de animales en algunos países. Los reservorios ecológicos más probables del SARS-CoV-2 son los murciélagos, y es muy probable que el virus haya saltado la barrera de la especie para los seres humanos desde otro animal intermedio no identificado después de un contacto estrecho con esos animales en mercados abiertos o en el

(5) European Food Safety Authority. EFSA. *Coronavirus: no hay pruebas de que los alimentos sean una fuente o una vía de transmisión del virus*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/news/coronavirus-no-evidence-food-source-or-transmission-route>

consumo de productos animales crudos o poco cocinados. El movimiento de personas es otro factor que puede afectar a la salud de los europeos y a la seguridad alimentaria en las próximas décadas. Será importante elaborar un panorama general de las posibles amenazas a la seguridad alimentaria que cabe esperar de la vasta migración humana a Europa; esa lista incluirá a las personas que vienen con sus propias infecciones (algunas de las cuales pueden no ser endémicas en Europa, por lo que serán un reto para el diagnóstico), la tensión en materia de saneamiento e higiene debido a la afluencia de personas (mantener los alimentos "limpios"), la introducción de hábitos alimentarios que pueden no adaptarse a las condiciones europeas en materia de seguridad alimentaria, etc. Este desafío reunirá los conocimientos especializados en el ámbito de la medicina, incluida la disciplina de medicina preventiva, junto con los de especialistas en producción de alimentos y en medioambiente, así como de los factores sociales y ambientales.

Por último, en la actualidad, no existen alimentos ni complementos alimenticios que prevengan, traten o curen la infección por COVID-19 y, por lo tanto, no puede haber ningún producto en el mercado con tales declaraciones. No hay resultados científicamente probados y que de forma específica concluyan sobre la eficacia frente a la COVID-19 de nutrientes con declaración de salud aprobada en relación a que contribuyen con el normal funcionamiento del sistema inmune (cobre, folatos, hierro, selenio, vitamina A, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, vitamina D y zinc) (6). Tampoco se dispone de evidencias científicas del uso de los llamados nutraceuticos para ayudar a combatir el virus.

Durante la fase más crítica de la pandemia, se ha hablado mucho de papel de la Vitamina D. Se ha planteado que un nivel adecuado de vitamina D, de la cual hay frecuentes deficiencias en la población en general y, sobre todo en nuestros mayores, podría ser un arma más en nuestra lucha denodada contra los efectos del coronavirus. No obstante, no hay un consenso sobre la cuestión de cuándo se puede hablar de una deficiencia y en cualquier caso la suplementación debe realizarse siempre bajo vigilancia médica. El precursor de la vitamina D está en el tejido graso subcutáneo. Por la acción de los rayos ultravioleta (UV) del sol recibidos directamente sobre la piel se transforma de pro-vitamina D en vitamina D activa, que es transformada por el hígado y el riñón en la vitamina D. Con la edad y especialmente cuando vamos haciéndonos mayores, la capacidad de esos órganos de transformar la vitamina D disminuye sensiblemente. La mejor forma de aumentar nuestros niveles de vitamina D es a través del sol tomado con precaución. La dieta también representa una de las principales vías para satisfacer los niveles de vitamina D, por lo que resulta fundamental prestar atención a las restricciones dietéticas que tienen la mayoría de ancianos y otros grupos vulnerables, y que tampoco favorecen la ingesta de suficiente precursor de vitamina D. Se espera que diferentes estudios clínicos en marcha arrojarán conclusiones sobre la eficacia de la vitamina D en pacientes con COVID-19, (7) y los efectos de suplementos probióticos en pacientes de COVID-19 (8).

(6) European Commission. *EU Register of nutrition and health claims made on Foods*. [Internet]. 2020. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/

(7) E.D.C. Córdoba lidera un ensayo clínico para probar la eficacia de la vitamina D en pacientes con covid-19. El Día de Córdoba. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.eldiadecordoba.es/cordoba/Cordoba-eficacia-vitamina-pacientes-covid-19_0_1464153695.html

(8) ADM colabora en un ensayo para probar los efectos de suplementos probióticos en pacientes de COVID-19. Parc Científic de la Universitat de València. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://news.pcuv.es/empresas-pcuv-biotecnologia-biopolis-adm-colabora-en-un-ensayo-para-probar-los-efectos-de-suplementos-probi%C3%B3ticos-para-los-pacientes-de-covid-19>

1.3. APPS DE SEGUIMIENTO: LLEGAR A TIEMPO PARA FRENAR NUEVOS BROTES

Autores: Frederic Bartumeus y Lara Lloret

La actual crisis producida por la COVID-19 ha puesto de manifiesto la importancia de las medidas no farmacológicas en la contención de enfermedades infecciosas. Esta experiencia “in vivo” muestra que para contener futuros brotes de COVID-19 o infecciones de naturaleza similar, es necesario, por un lado, generar y disponer de información de calidad suficiente y actualizada sobre la propagación de la enfermedad, y por otro lado, implementar medidas a tiempo real tanto de contención epidemiológica (cuarentena, distanciamiento social, uso de mascarilla), como de rastreo de casos positivos (asociados a tests PCR por ejemplo) entre la población. Todo ello, debe hacerse ofreciendo a la ciudadanía instrucciones claras y contrastadas sobre las líneas de actuación y el establecimiento de reglas de comportamiento para minimizar el riesgo, en un entorno de incertidumbre enorme que favorece la desinformación y la propagación de “fake news”.

A estas alturas, a nadie se le escapa la utilidad de las nuevas tecnologías (móviles e internet) para generar datos masivos de distinta índole (movilidad, síntomas, rastreo de contactos), y al mismo tiempo transmitir información a la ciudadanía que puede ser útil para contener la pandemia (ej. minimizar comportamientos de riesgo). En el contexto actual, con circulación de un virus residual y posibilidad de rebrotes (período que se prevé largo) podría ser clave el uso de aplicaciones móviles e iniciativas impulsadas a través de la comunidad para aumentar la trazabilidad de los contactos, realizar mejores estimaciones de movilidad y distanciamiento social, o para prevenir comportamientos de riesgo. Un uso adecuado de estas metodologías, en un contexto de ciencia abierta y participativa y que preserve la protección de datos y la privacidad, puede reforzar un círculo virtuoso de confianza entre ciudadanía, científicos y sanitarios que es clave para aplacar la epidemia de forma ágil y sostenible en el tiempo.

En el proyecto de investigación que realiza el CSIC (9), estamos abordando el uso de estas nuevas tecnologías (apps, móviles, redes sociales, encuestas online) desde diversas perspectivas. En particular, trabajamos con datos de telefonía móvil anonimizados y estamos desarrollando una app que nos permita estudiar a mayor resolución (en base a encuestas geolocalizadas, trayectorias GPS) aspectos de movilidad y distanciamiento social, así como ayudar a prevenir comportamientos de riesgo entre la ciudadanía (activación de avisos en determinados contextos de riesgo). Este tipo de iniciativas, complementarias al uso de “apps de rastreo”, creemos puede ser relevante con la expectativa de un periodo de rebrotes sostenido en el tiempo.

La cesión voluntaria por parte de la ciudadanía de datos personales (ej. posicionamiento GPS de los móviles) mediante apps o encuestas online, está sujeto a una normativa estricta tanto a nivel nacional como europeo. Ello implica realizar Estudios de Impacto de Protección de Datos (EIPD) para asegurar la anonimización y la protección de datos, pasar por Comités Éticos que evalúan la proporcionalidad en el uso de esos datos y sus posibles riesgos éticos, y redactar Hojas de Consentimiento Informado para que los participantes sepan exactamente qué se va a hacer con esos datos y desde su recolección mediante una aplicación hasta su explotación en un servidor protegido. También se determinan responsabilidades en todo el procesado de esos datos y cómo debe hacerse una posible cesión de los mismos a terceros. Justamente, las aplicaciones

(9) *Impacto de las medidas de distanciamiento social sobre la expansión de la epidemia de COVID-19 en España*. DISTANCIA-COVID. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://distancia-covid.csic.es/>

de rastreo han generado un gran debate (10) que ha marcado el camino de cómo la tecnología con voluntad de servicio público debe avanzar en materia de seguridad y privacidad (ej. privacidad por diseño, descentralización de datos) (11, 12, 13). De hecho, las apps de rastreo que se están planteando actualmente, siguiendo el protocolo DP-3T, podemos afirmar que no recogen datos personales de ningún tipo y son muy seguras (13, 14).

1.3.1. Promesas y limitaciones de las nuevas tecnologías

La gran promesa de las nuevas tecnologías es la posibilidad de aumentar la cantidad de información ya recolectada por las autoridades sanitarias, y disponer de ella de forma rápida y eficiente para mitigar el riesgo epidemiológico. También la posibilidad de transferir información útil para protegernos y pedir a la ciudadanía determinadas acciones de forma dinámica que deben escalar a nivel de toda la población y que pueden variar según zonas o períodos.

La recopilación de datos sobre movilidad, distanciamiento social, y contactos entre personas, en base a estas metodologías, nutre y permite refinar modelos epidemiológicos de distinta índole: estadísticos (correlacionales, fenomenológicos), mecanísticos (en base a marcos matemáticos) y algorítmicos (aprendizaje automático, inteligencia artificial). Más que predecir dónde y cuándo aparecen los brotes, los modelos nos permiten comprender cuál es el origen de la incertidumbre asociada a dichas predicciones, siendo este el primer paso para reducirla, y plantear escenarios posibles que puedan facilitar la planificación y la toma de decisiones anticipada. En momentos de gran incertidumbre, la predicción no es posible pero la anticipación sí, y en eso deberíamos centrar los esfuerzos. Los datos y modelos epidemiológicos son cruciales para informar en dicha planificación, pero la planificación debe cubrir dimensiones económicas, sociales, y de bienestar individual que los modelos epidemiológicos ignoran o simplifican sobremanera.

Sin embargo, existen limitaciones o barreras que deben superarse para un uso adecuado y efectivo de este tipo de herramientas que buscan la inclusión masiva de la sociedad en la recolección de datos y la ejecución de acciones concretas para solucionar problemas complejos en pro de un bien común, como es el caso de la propagación de enfermedades infecciosas. Algunas limitaciones centradas en el caso de las apps de rastreo.

Errores y sesgos en los datos: Por muy masivos que sean los datos que puedan generar las nuevas tecnologías, estos, no están exentos de errores y sesgos. Las apps de rastreo, se basan mayoritariamente en tecnología bluetooth. Esta tecnología mide la proximidad entre móviles o otros aparatos que usan bluetooth (impresoras, ordenadores, altavoces) en función de la

(10) Ferretti, L., Wymant, C., Kendall, M. et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 2020;368(6491):eabb6936.
<https://doi.org/10.1126/science.abb6936>

(11) Pahwa, D., Fahda, M. *Digital Contact Tracing: Privacy by Design, Consent by Default*. Path Check Foundation. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://pathcheck.org/digital-contact-tracing-privacy-by-design-consent-by-default/>

(12) Global Health Ethics Unit, WHO Global. *Ethical considerations to guide the use of digital proximity tracking technologies for COVID-19 contact tracing*. World Health Organization. WHO/2019-nCoV/Ethics_Contact_tracing_apps/2020.1. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Ethics_Contact_tracing_apps-2020.1

(13) DP3T - *Decentralized Privacy-Preserving Proximity Tracing*. Github. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://github.com/DP-3T/documents>

(14) *Contact Tracing Apps*. Council of Europe. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.coe.int/en/web/data-protection/contact-tracing-apps>

intensidad de la señal recibida, la cual puede recibir interferencias en base a otros factores como por ejemplo la presencia de objetos entre medio, etc. La definición de contacto interpersonal por medio de esta tecnología (que vendría a ser la suma integrada en el tiempo de una cierta intensidad de dicha señal), implica calibrar muy bien la calidad y magnitud de los errores generados, dado que estos se han ajustado inicialmente para otros propósitos. Además, las distintas versiones de hardware y software que existen en el mercado también pueden generar sesgos y errores. Sin embargo, es bueno recordar, que, en tiempos de crisis, la veracidad (reproducibilidad, comparabilidad, funcionalidad) del dato puede ser más importante que su calidad.

La velocidad de desarrollo y capacidad de respuesta: El desarrollo de una aplicación de móvil de participación ciudadana es análogo en muchos aspectos al desarrollo de una vacuna. Al igual que en una vacuna, el desarrollo tecnológico implica una serie de fases que van desde una idea, pasando por una serie de tests en laboratorio y pilotos en “campo”, hasta llegar a su máxima operatividad y/o funcionalidad. Un aspecto en el que sí difieren una vacuna y una aplicación de móvil o otros desarrollos tecnológicos similares, es en su escalabilidad (mucho más rápida y directa en el caso de una aplicación de móvil). Otro mensaje importante es que una aplicación con voluntad de servicio público y de participación ciudadana en realidad es sólo la punta del iceberg de todo un ecosistema informático (APIs, servidores, organización bases de datos, visualización y cesión de datos) y humano dedicado a añadir valor y dar respuesta a ese esfuerzo inicial por parte del ciudadano que espera algo a cambio. Valor añadido que debe ser retornado procesando, visualizando y abriendo los datos en un portal, explicando para qué sirven estos datos y qué soluciones se están encontrando gracias a ellos, todo ello a la misma velocidad a la que fluyen los datos de entrada. En resumen, no es en realidad de una aplicación de móvil de lo que estamos hablando, es todo un *modelo de innovación abierto en salud pública* que debe ser capaz de dar respuesta a un problema tecnología mediante (15).

La penetración de la tecnología en la población: Como ya se intuye en el parágrafo anterior, la barrera más importante no es la tecnológica sino la humana. El problema de muchas aplicaciones (incluidas las de rastreo) es que, para ser efectivas deben ser casi ubicuas. Se caracterizan por fuertes “efectos de red”, lo que significa que su valor para cualquier usuario depende de cuántas otras personas descarguen la aplicación y la usen regularmente. Si solo una pequeña proporción de personas con las que un usuario entra en contacto está utilizando la aplicación, la aplicación no tiene valor o incluso es dañina: las indicaciones de la aplicación serán muy inexactas e incluso podrían infundir una falsa sensación de seguridad. Algunos han estimado que para que las aplicaciones de rastreo de contactos detengan el contagio, la adopción debería ser al menos el 60% de la población, una tarea difícil por decir lo menos. Y para que las aplicaciones sean confiables individualmente, es decir, para garantizar que cada usuario esté informado con precisión sobre todos sus contactos en lugar de solo algunos de ellos, la adopción tendría que ser mucho mayor. Sin una adopción muy amplia, estos sistemas corren el riesgo de ser inútiles o incluso peligrosos (16).

(15) Bartumeus, F., Oltra, A., Palmer, J.R.B. (2018). Citizen Science: A Gateway for Innovation in Disease-Carrying Mosquito Management? *Trends Parasitol*, September 2018, Vol. 34, No. 9.
<https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.04.010>

(16) Baeza-Yates, R. *Siete lecciones para lidiar con los datos de una pandemia*. Medium. [Internet]. 2020. Disponible en: https://medium.com/@rbaeza_yates/siete-lecciones-para-lidiar-con-los-datos-de-una-pandemia-c6d252037768

1.3.2. Líneas de actuación futuras

Una vez superada la primera oleada de infecciones, el objetivo sería poder explotar estas herramientas para gestionar la enfermedad de forma “más dinámica e inteligente” en el sentido de minimizar el impacto sobre el bienestar social y la economía. Si a eso no estamos a tiempo, entonces es bueno empezar a prepararse para futuras epidemias de coronavirus o arbovirus. En este contexto, deberíamos considerar los siguientes aspectos:

Transparencia, protección de datos, y privacidad: Los problemas de privacidad presentan un gran desafío para impulsar la adopción de este tipo de herramientas: cuanto mayor sea la percepción de que la privacidad del usuario está protegida, más personas adoptarán una aplicación de rastreo de contactos, pero las protecciones de privacidad más estrictas pueden poner límites a la efectividad de la herramienta para rastrear la propagación del virus (por cuestiones de privacidad se ha decidido no usar GPS en las apps de rastreo). Sin embargo, el debate “privacidad o salud” es un debate falso o mal planteado (17). Se puede exigir privacidad y en base a ella ceder datos personales en pro del bien común. Es cierto, siempre hay riesgos, y, por tanto, se trata de encontrar un balance entre dos tipos de riesgo personal: el de “una posible brecha digital que permita que mis datos los vean o usen terceros” o el de “no ayudar a gestionar mejor la epidemia cuando hay una herramienta para hacerlo”. El riesgo que representa para cada uno de nosotros lo uno o lo otro es subjetivo y la decisión personal, pero el sistema al uso debe maximizar la elección individual adecuada.

De local a global: Cuando la adopción es voluntaria, las aplicaciones de rastreo presentan el clásico problema del huevo y la gallina, o “arranque en frío”, que experimenta cualquier plataforma que busca fuertes efectos de red: prácticamente no tienen valor hasta que alcanzan una masa crítica de usuarios. La forma en que se lanza la plataforma es clave para superar este problema; de hecho, a veces es más importante que las inversiones en I+D y las características de diseño e incluso la estrategia de marketing general. Y la mejor estrategia de lanzamiento es a menudo contradictoria. En lugar de lanzar la aplicación a todos de manera indiscriminada, debe hacerse de una manera altamente enfocada: apuntar a comunidades pequeñas, garantiza una amplia adopción local, impulsa el compromiso, genera masa crítica y gradualmente escala desde allí. Esta es la estrategia que siguieron empresas tecnológicas como Facebook, WhatsApp, Uber. Por el contrario, Google lanzó indiscriminadamente Google+ para todos los usuarios de Gmail y no alcanzó una masa crítica incluso con millones de usuarios. Apple hizo lo mismo cuando lanzó iTunes Ping a todos los usuarios de iTunes; El compromiso fue insignificante. Sin una estrategia de lanzamiento enfocada, incluso los gigantes fallan (16).

Empoderamiento ciudadano y cultura digital: Esta es la mayor de las barreras. Para ello debemos explicar bien la potencialidad de las herramientas digitales, sus riesgos y su valor en base a aplicaciones concretas. Aquí, los medios de comunicación públicos juegan un papel esencial. Es necesario simplificar la complejidad, comunicar bien las bases de la tecnología y su uso, hacer énfasis en los aspectos éticos, y dar voz a nuestros derechos como ciudadanos. Debe aumentar nuestra cultura digital (paupérrima, aunque la usamos a diario) de forma que los ciudadanos entiendan que por un lado deben exigir privacidad y protección de datos, y por otro deben

(17) Farronato, C., Iansiti, M., Bartosiak, M. et al. *How to Get People to Actually Use Contact-Tracing Apps*. Harvard Business Review. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://hbr.org/2020/07/how-to-get-people-to-actually-use-contact-tracing-apps>

asumir posibles riesgos (18). Riesgos de la tecnología que asumimos a diario de forma consciente (al tomar un coche, un avión, o poner una *Playstation* en casa) o más inconscientemente (al ceder datos a Google, usar Whatsapp, o abrir una cuenta en Facebook). Un aumento de nuestra cultura digital básica es el primer peldaño de una escalera que debe llevarnos hacia un empoderamiento ciudadano (tecnológico, en este caso) y con fines de bien común. Ello implica que no sólo se debe educar y co-responsabilizar a la ciudadanía en estas cuestiones, sino que se le debe otorgar la confianza necesaria como para desarrollar, aportar, ensayar, y errar nuevas ideas tecnológicas de ámbito social o sanitario conjuntamente. ¿Podemos minimizar el riesgo de brotes de Dengue, mapeando sus vectores mediante el uso de móviles? (19) ¿Podemos ayudar con una aplicación de móvil a rastrear contactos de positivos y mejorar el control epidemiológico? (10) La sociedad es en realidad la usufructuaria y beneficiaria final del desarrollo tecnológico para el bien común. Sin la ciudadanía, ni el apoyo de las instituciones, las invenciones tecnológicas nunca se convertirían en verdadera *innovación* (15).

¿Estamos suficientemente preparados, como sociedad, para la llegada de una nueva epidemiología, más digital y tecnológica, que implique una transformación radical hacia un modelo de *innovación abierta* en sanidad pública? (15, 19). Esto es, un círculo virtuoso de confianza, corresponsabilidad y participación entre gestores de sanidad, periodistas, científicos, y ciudadanía... Por qué quizás es esta la verdadera *barrera* para aplacar la epidemia.

1.4. MOVILIDAD: INCIDENCIA Y PROPAGACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Autores: Lara Lloret y Javier Ramasco

Si algo ha quedado claro en la presente pandemia es que la movilidad es vital para entender los patrones de propagación de las enfermedades infecciosas y para diseñar políticas de contención tanto de brotes localizados como de transmisión comunitaria. Medidas como cuarentenas masivas y re-aperturas selectivas necesitan de información para poder evaluar su extensión, profundidad e impacto. La gran movilidad entre las distintas áreas geográficas que caracterizaba la normalidad pre-COVID y en parte la nueva post-pandemia contribuye a la importación de casos y se debe monitorear para poder controlar ondas masivas de casos.

En el CSIC se han realizado informes sobre movilidad desde el inicio del confinamiento (20) dentro del proyecto Distancia-COVID (9) asociado a la PTI Salud Global y que se han trasladado tanto al Ministerio de Ciencia como a gobiernos autonómicos como el de las Islas Baleares. Los informes analizan cómo las políticas destinadas a combatir la pandemia de COVID-19 han afectado la movilidad en España. Los datos de movilidad utilizados corresponden a registros de telefonía móvil agregados de una de las mayores operadoras del país, con alrededor del 25% del

(18) Barbarà, M.A. *Inteligencia Artificial: Decisiones Automatizadas en Cataluña*. Autoritat Catalana de Protecció de Dades. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://apdcat.gencat.cat/web/.content/04-actualitat/noticies/documents/Informe-IA-Castellano.pdf>

(19) *Ciencia ciudadana para investigar y controlar mosquitos transmisores de enfermedades*. Mosquito Alert. [Internet]. 2020. Disponible en: www.mosquitoalert.com

(20) *Reducción en la movilidad en España después de la adopción de las medidas de confinamiento a causa del COVID-19*. IFISC Data analytics. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://analytics.ifisc.uib-csic.es/es/respuesta-covid-19/>

mercado total y obtenidos en colaboración con la empresa de tratamiento de datos e inteligencia en la movilidad Kido Dynamics.

Los primeros informes tras las medidas de contención inmediatamente posteriores a la declaración del estado de alarma, mostraron una bajada en la movilidad promedio de un 40%, incluyendo tanto transportes públicos como privados. La movilidad hacia y desde las dos principales ciudades, Madrid y Barcelona, sufrió la mayor variación en los viajes de largo alcance, que en muchos casos cayó más de un 70% mientras que la movilidad de corto alcance no se vio tan afectada. Las provincias alrededor de Madrid, especialmente aquellas que actúan como ciudades dormitorio, mantuvieron un nivel relativamente alto de viajes.

Durante el periodo de endurecimiento de las políticas de contención que duró unos 15 días, coincidiendo con la Semana Santa, se observó una caída alrededor del 60% en la movilidad respecto al periodo anterior al estado de alarma, con máximos de hasta el 80%, por ejemplo, en Melilla. Durante este periodo de cierre total se observaron de manera consistente pequeñas fluctuaciones, que probablemente correspondían a rutas que involucran aquellos flujos que típicamente cuentan con unas centenas de viajes, y donde desplazamientos médicos o logísticos pueden producir desviaciones. También durante este periodo, las provincias de A Coruña y Soria presentaron una movilidad relativamente alta debido probablemente a la situación particular de cada provincia.

Al terminar de Semana Santa, dependiendo de cada región el 13 o el 14 de abril, oficialmente se volvió a la situación del primer confinamiento, permitiéndose algunas de las actividades no esenciales en la industria y la construcción, aunque en la movilidad el cambio no fue de forma brusca sino a lo largo de un par de semanas. La siguiente etapa correspondió al comienzo de la desescalada. Se observaron fuertes aumentos en las distintas provincias semana a semana y especialmente tras los respectivos cambios de fase. Los aumentos fueron constantes, pero se distribuyeron de una forma muy heterogénea.

Combinando los datos detallados sobre la movilidad humana con los informes epidemiológicos, se puede estudiar la relación entre los flujos de movilidad interurbana y la incidencia de COVID-19. Si bien hay muchos factores que influyen en la incidencia local y la hacen más o menos homogénea con respecto a otras áreas, la importancia de la multisevilla a menudo no se ha tenido en cuenta. La multisevilla se produce cuando varios individuos infectados de manera independientes (es decir, no agrupados en clusters de contagio) entran en contacto con una población susceptible. Esto puede dar lugar a un aumento en el número de brotes autónomos que impactan en áreas separadas de la red. Este mecanismo tiene el potencial de aumentar la incidencia local, lo que hace que las medidas de control y rastreo resulten menos eficaces. En España, la elevada heterogeneidad de la incidencia entre zonas similares a pesar de las medidas uniformes de control de la movilidad adoptadas sugiere que la multisevilla podría haber desempeñado un papel importante en la configuración de la propagación de la enfermedad. Esta hipótesis se ha estudiado (21) analizando la propagación del SARS-CoV-2 entre las 52 provincias españolas, mostrando que los picos locales de incidencia y mortalidad están fuertemente correlacionados con la movilidad ocurrida en las primeras semanas desde y hacia Madrid, el principal centro de movilidad y donde surgió un brote inicial con contagio local. Para

(21) Mazzoli, M., Mateo, D., Hernando, A. et al. Effects of mobility and multi-seeding on the propagation of the COVID-19 in Spain. *medRxiv* 2020.05.09.20096339; <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096339>

probarlo, se ha realizado un simple análisis de correlación. El primer brote declarado en Madrid alcanzó los 100 casos confirmados el 6 de marzo de 2020. Posteriormente, se detectaron casos en las 52 provincias y ciudades autónomas del país. Las medidas de confinamiento se tomaron de manera uniforme en todo el país con un primer cierre el viernes 14 de marzo de 2020 seguido de un cierre más estricto el 29 de marzo. La incidencia alcanzó su punto máximo para la mayoría de las provincias inmediatamente después del primer cierre y antes del segundo. El hecho de que los cierres fueran uniformes permitió realizar el análisis de la multisesemilla en condiciones similares, encontrando una clara relación entre la movilidad desde/hacia Madrid y el tamaño de los picos de incidencia y mortalidad. Además, el tipo de movilidad que mejor correlaciona es la que exhiben los viajes de fin de semana una semana antes de la aparición local y, típicamente, antes de las medidas de confinamiento. Los resultados se confirman además obteniendo correlaciones similares entre la prevalencia de anticuerpos en la población, medidos en un estudio independiente, y la movilidad. Esto apoya las políticas que apuntan primero a los viajes no esenciales y, solo después, a los flujos de desplazamientos regulares que se producen fundamentalmente durante la semana. No es sorprendente que una mayor movilidad hacia y desde el área con el primer brote acelere los brotes locales, pero si el flujo de viajes per cápita es alto y frecuente, aumenta la probabilidad de importar más casos, viéndose el impacto de las multisesemillas en diferentes zonas de la red de contactos y dando lugar a una mayor mortalidad debido al aumento en el número de casos.

El estudio realizado ofrece pruebas empíricas de las conexiones entre la multisesemilla y la gravedad de la epidemia, poniendo de relieve la importancia de la movilidad en una situación de epidemia, que va más allá de la relación directa entre los tiempos de llegada y la afluencia de viajes. Mediante técnicas computacionales e inteligencia artificial para el análisis masivo de datos (de los patrones de movilidad humana y las formas de contacto), se determina la eficacia real de las medidas de distanciamiento social para definir las mejores estrategias para su relajación, analizando escenarios de salida de la crisis.

1.5. PASAPORTE DE INMUNIDAD

Autora: María Montoya

Varios países han planteado la introducción de pasaportes de inmunidad que permitan a quienes ya hayan pasado la enfermedad moverse con libertad. La elaboración de este tipo de documento presenta varios problemas. Uno de ellos es que no existe todavía evidencia suficiente de que una persona que se haya recuperado de la COVID-19 y tenga anticuerpos sea inmune a una segunda infección y si lo fuera, no se sabe todavía por cuánto tiempo. Otro de los problemas es que los individuos asintomáticos parece que tiene una respuesta inmune menos potente frente a SARS-CoV-2 y niveles de anticuerpos bajos (22). Tal vez sea mayor y de ahí que no progrese el virus y no genere síntomas ni tampoco provoque una respuesta inmune adquirida. Las investigaciones más recientes señalan que los niveles de anticuerpos en sangre de los pacientes decae significativamente al cabo de dos o tres meses (22), y aunque estos pacientes habrán generado memoria inmunológica que los ayude a protegerse ante una re-infección, el problema fundamental es que desconocemos qué parte del sistema inmune es esencial activar

(22) Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

para garantizar la inmunidad frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que son necesarios más estudios al respecto.

El proceso mediante el cual el cuerpo adquiere inmunidad frente a un patógeno consta de distintas etapas. La primera corresponde a una respuesta innata inespecífica y rápida en la que componentes solubles como interleucinas o los interferones de tipo I y células tales como los macrófagos, neutrófilos y las células dendríticas se ocupan de retrasar el avance del virus incluso llegando a evitar la infección y/o aparición de síntomas. La segunda etapa consiste en una respuesta adaptativa que también cuenta con dos vertientes principales, la respuesta celular y la humoral, en la que el organismo produce anticuerpos que se unen específicamente al virus atacante. Se generan también células T que se ocupan de identificar y eliminar células infectadas en lo que se conoce como respuesta celular. Si la respuesta inmune combinada es lo suficientemente fuerte y específica es posible eliminar el virus y parar el avance de la enfermedad causada. En estos casos, se induce a la par una respuesta inmune que recuerda al virus la siguiente vez y que es capaz de eliminarlo la próxima vez más rápidamente, antes de que establezca la infección. Esta es la respuesta inmunológica de memoria. Solo el sistema inmunitario y el nervioso tienen capacidad de recordar previas exposiciones, tienen memoria. En este principio se basa la estrategia de la vacunación.

Una de las formas de medir la respuesta generada frente a un virus es por medio de la detección de anticuerpos en la sangre. Existen numerosos estudios analizando la respuesta inmune al SARS-COV-2 donde se ha detectado que muchos de los individuos que han superado la enfermedad tienen niveles muy bajos de anticuerpos en la sangre, sugiriendo que la inmunidad celular posiblemente juegue un papel fundamental en la recuperación de la enfermedad. También se añade el problema de que los test para medir anticuerpos presentan por ahora una baja sensibilidad, lo que implica que la prueba requiere que la persona tenga una alta concentración de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 para que se pueda medir de manera efectiva. Esto causa falsos negativos en personas que tienen pocos anticuerpos, lo que lleva a que los individuos potencialmente inmunes sean etiquetados incorrectamente como no inmunes. Esto implicaría que muchos pacientes darían un resultado negativo a la presencia de anticuerpos a pesar de haber superado con éxito la enfermedad. El uso de test frente a varias proteínas virales mejora la eficacia de los test de seropositividad. Sin embargo, deberíamos diferenciar entre la prueba serológica medida por ELISA y los test de diagnóstico rápido medidas por tiras diagnósticas. Los segundos por el hecho de utilizar la sangre del paciente sin diluir, directamente, tienen más problemas de posibles inespecificidades en el diagnóstico y que den falsos positivos.

Por otro lado, aunque muchas de las pruebas disponibles tienen una elevada precisión, existen estudios preliminares que sugieren que una gran cantidad de ellas no son fiables y presentan una baja especificidad, detectando anticuerpos distintos a los específicos del SARS-CoV-2 y causando falsos positivos, por lo que en general la eficacia del ensayo es menor. De cara a un pasaporte de inmunidad, esto llevaría a certificar que un individuo es inmune cuando no lo es. Además, los test comerciales que actualmente existen detectan un aparte de la respuesta inmunitaria, los niveles de anticuerpos totales frente a proteínas del virus, pero no detectan ni los anticuerpos que bloquean el virus ni por supuesto, la respuesta celular. Recientes resultados muestran que células del sistema inmune en un 20-50% individuos que no han tenido contacto

previo con SARS-CoV-2 tienen cierta reactividad frente este nuevo virus (23,24,25,26). La cuestión del papel que juega la inmunidad previa frente a SARS-CoV-2 es un tema a debate y para el que todavía no tenemos suficientes datos (27) pero que podría explicar la existencia de personas asintomáticas.

Desde un punto de vista práctico, el volumen y complejidad de las pruebas necesarias para un programa nacional de certificación de inmunidad, incluso si se restringe únicamente al personal sanitario, es actualmente inviable (28). Con la escasez de pruebas, muchos podrían no tener acceso a las mismas. La experiencia hasta ahora sugiere que la gente con más recursos tendría una probabilidad mayor de obtener una prueba que los más pobres y vulnerables. Etiquetar a las personas en base a su inmunidad a la COVID-19 podría crear una segregación que es particularmente preocupante en ausencia de una vacuna gratuita y disponible universalmente. La generación de test nacionales como el recientemente desarrollado por el CNB-CSIC y que se produce en España podría ayudar a paliar este déficit.

La posición de la OMS (29) ante los pasaportes de inmunidad es que no hay suficiente evidencia sobre la efectividad de la inmunidad mediada por anticuerpos para garantizar la validez de un "pasaporte de inmunidad" o "certificado de libre de riesgos". Las personas que asumen que son inmunes a una segunda infección porque han recibido un resultado positivo en la prueba podrían ignorar los consejos de salud pública, por lo que el uso de este tipo de certificados podría aumentar los riesgos de transmisión.

1.6. PROYECTOS EN LA TEMÁTICA PREVENCIÓN QUE SE DESARROLLAN EN EL CSIC

PREVENCIÓN	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	EPIDEMIOLOGÍA GENÓMICA: ESTUDIOS PARA CONOCER EL GENOMA DEL VIRUS EN LOS PACIENTES Y LA EXPANSIÓN DE LA PANDEMIA		

(23) Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7), 1489–1501 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>

(24) Weiskopf, D., Schmitz, K. S., Raadsen, M. P. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Science immunology*. 2020;5(48), eabd2071. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd2071>

(25) Braun, J., Loyal, L., Frentsch, M. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>

(26) Le Bert, N., Tan, A.T., Kunasegaran, K. et al. Different pattern of pre-existing SARS-COV-2 specific T cell immunity in SARS-recovered and uninfected individuals. *bioRxiv* 2020.05.26.115832; <https://doi.org/10.1101/2020.05.26.115832>

(27) Sette, A., Crotty, S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):457-458. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0389-z>

(28) Natalie, K. and Baylis, F. Ten reasons why immunity passports are a bad idea *Nature*. 2020;581, 379-381. doi: 10.1038/d41586-020-01451-0 <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01451-0>

(29) "Immunity Passports" in the context of COVID-19. World Health Organization. Scientific Brief. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>

	[1, 2] Addressing unknowns of COVID-19 transmission and infection combining pathogen genomics and epidemiology to inform public health interventions	Iñaki Comas (IBV)	Estudio comparado del genoma del SARS-CoV-2 en 20.000 afectados del país para entender las 1 ^{as} fases de la pandemia; cuándo llegó el coronavirus a España; cómo se expandió a las CCAA; y predecir su evolución y epidemiología en el espacio y el tiempo. Permitirá establecer rutas de transmisión; evaluar medidas de contención y métodos de diagnóstico; estimar el nº de no diagnosticados; aportar información para la vigilancia; y analizar casos críticos.
	NUEVAS HERRAMIENTAS Y TECNOLOGÍAS PARA CONTENER O PREVENIR LA EXPANSIÓN DE LA COVID-19		
	[4] Predicción de la dinámica epidémica de COVID-19	Susanna Manrubia, Saúl Ares (CNB)	El enfoque de este proyecto es el desarrollo de herramientas que permitan gestionar, mediante modelos predictivos, las medidas de distanciamiento social adecuadas para contener o prevenir la expansión de la COVID-19. La primera fase del proyecto se centra en el análisis de datos de evolución de la pandemia en España y en la elaboración de modelos predictivos y consensuados. En una segunda fase, se abordará el perfeccionamiento de modelos predictivos y de informes de potencial utilidad ante una próxima pandemia y el estudio de modelos explicativos.
	[1] Impacto de las medidas de distanciamiento social sobre la expansión de la epidemia de COVID-19 en España	José Javier Ramasco (IFISC) y Frederic Bartumeus (CEAB)	Comprender los efectos de las medidas de restricción de movilidad y distanciamiento social sobre la propagación de la enfermedad, mediante técnicas computacionales e inteligencia artificial para el análisis masivo de datos.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse

2. ACTUACIONES SOBRE LA ENFERMEDAD Y LA CONEXIÓN CLÍNICA

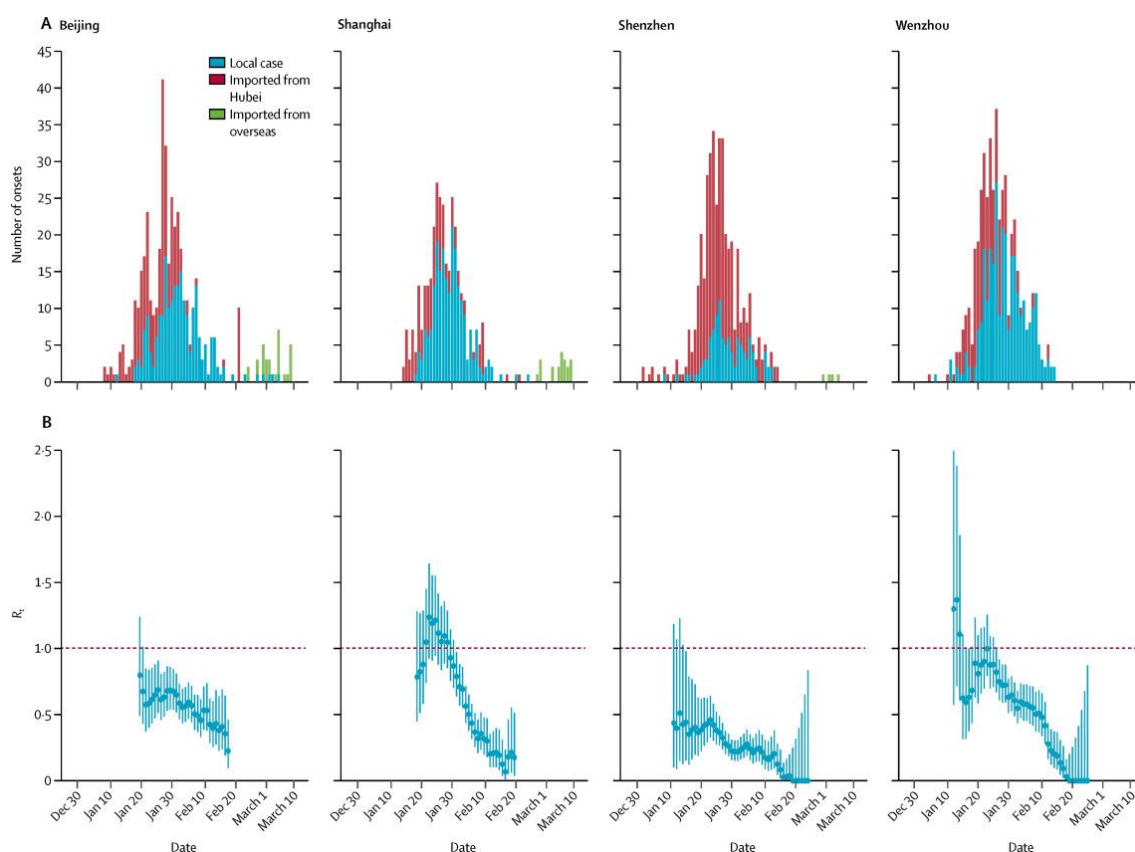
2.1. ENTENDIENDO LA ENFERMEDAD: DÓNDE, CÓMO, CUÁNDO Y QUIÉN TRANSMITE EL SARS-CoV-2. PRE-SINTOMÁTICOS, SINTOMÁTICOS, Y ASINTOMÁTICOS. TRANSMISIÓN EN PERSONAS ASINTOMÁTICAS

Autor: Iñaki Comas

En Febrero de 2020 el SARS-CoV-2 se empezó a dispersar por España sin ser en muchos casos detectados y los científicos no comprendieron su alcance hasta bien entrado el mes de Marzo. En esa primera ola epidemiológica y clínicamente aplicamos un gran número de medidas sin la certeza de cuál funcionaría ni por qué, con la intención de evitar un colapso sanitario. Al contrario que en esa primera ola, en Julio 2020 hemos aprendido sobre la historia natural de la infección. Dichas lecciones nos pueden permitir afrontar en mejores condiciones una nueva ola o la aparición de rebrotes a lo largo de la geografía nacional. En este apartado vamos a repasar lo que hemos aprendido durante los primeros meses de la pandemia sobre dónde, cómo, cuándo y quién transmite SARS-CoV-2. Muchas de estas lecciones nos permiten diseñar actuaciones de contención sin necesidad de acudir a soluciones drásticas como los confinamientos.

2.1.1. ¿Por qué tuvimos que confinar a toda la población durante Marzo y Abril?

Los primeros confinamientos en el mundo fueron decretados por las autoridades de China a finales de Enero de 2020. La evidencia demuestra que dicho confinamiento consiguió dos cosas. Por un lado, ayudó poco a poco a reducir la transmisión local en cada localidad reduciendo el número de contactos que tenía cada persona al mínimo imprescindible. Por otro, evitó la dispersión del virus a otras áreas geográficas. Si bien la ciudad de Wuhan soportó una epidemia catastrófica, otras ciudades que la siguieron en China, como por ejemplo Shangai, controlaron rápidamente el brote inicial e iniciaron un descenso en el número de casos muy pronto. Para principios de Febrero, el Rt de Shangai y otras ciudades chinas estaba por debajo de 1.



Tomado de Leung. et al. (2020) (30)

Este gráfico también nos indica algo importante. Si bien no está totalmente claro, empieza a observarse un patrón según el cual aquellas regiones que han sufrido más introducciones del virus y no las han detectado están más expuestas a brotes más grandes. Se usa la analogía de los incendios en la naturaleza. Cuantos más focos existan, menor será nuestra capacidad de apagarlos todos a tiempo y mayor la probabilidad de que alguno se extienda fuera de control. Un ejemplo son los Estados Unidos, a pesar de que durante la ola inicial el estado de Washington y el de Nueva York tuvieron brotes similares, el de Washington entró bajo control rápidamente mientras que el de Nueva York provocó una ola pandémica mucho mayor. Esto es probablemente porque el de Nueva York sufrió introducciones constantes e independientes de casos importados de todas partes del mundo a través de sus aeropuertos que son nodos internacionales de transporte de pasajeros. En esta interesante infografía del New York Times quedan reflejados muchos de esos eventos iniciales (31), <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-spread.html>

(30) Leung, K., Wu, J.T., Liu, D., Leung, G.M. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. *Lancet*. 2020;395(10233):1382-1393. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30746-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30746-7)

(31) Watkins, D., Holder, J., Glanz, J. et al. *How the Virus Won*. The New York Times. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-spread.html>

Y en el artículo científico publicado por Maurano y col. (32) se describen las primeras introducciones del virus en la ciudad de Nueva York y cómo algunas de ellos tuvieron éxito mientras otras desaparecieron, bien porque no dejaron casos secundarios, bien porque la vigilancia epidemiológica permitió cortar las cadenas de transmisión a tiempo.

Una intervención como el confinamiento viene marcada por la historia natural del virus. La transmisión de SARS-Cov-2 se da por vía aérea y la única manera de parar la transmisión comunitaria a falta de otras herramientas es evitar el contacto entre las personas. El confinamiento lo que reduce es el número de contactos que tiene cada persona, así como el tiempo de interacción y exposición a casos positivos y por tanto es una herramienta eficaz desde el punto de vista epidemiológico. Se estima que solo en la Comunidad Valenciana el confinamiento ha salvado 40000 vidas. Los modelos más recientes demuestran que el confinamiento durante la primera oleada probablemente salvó la vida a 450000 personas en España y hasta 3,1 millones en el mundo (33).

2.1.2. ¿Por qué la primera ola ha sido más severa en unos países que en otros?

El número de importaciones por sí solo es difícil que explique las diferencias que vemos entre países. Hay un componente de azar, pero países como Alemania con nodos de comunicación como Frankfurt han sufrido una epidemia menos severa que Italia o España. Esta es una pregunta difícil de responder pues múltiples factores influyen en el control epidémico incluyendo la disponibilidad de un plan y recursos para respuesta pandémica integral, el diseño del sistema de salud y de la vigilancia epidemiológica o la estructura de edad y factores de riesgo subyacentes de las poblaciones. Sin embargo, parece importante considerar cómo se realizó la vigilancia epidemiológica en Alemania comparado con España o Italia.

España e Italia siguieron en un primer momento las recomendaciones de la OMS de quién cualificaba como caso (persona con síntomas respiratorios, fiebre, procedente de una zona de riesgo) y por tanto a quién se debía testar. Esta definición de caso estrecha estaba basada en lo que habíamos aprendido de virus primos-hermanos como el MERS y el SARS-CoV. En esos casos la capacidad de dispersión del virus estaba fuertemente ligado a los síntomas. Por lo tanto, su contención podía realizarse diagnosticando los casos con síntomas compatibles. La realidad de COVID-19, como veremos luego, es que hay un gran número de casos asintomáticos con capacidad de transmitir y que la transmisión se da la mayoría de las veces antes de los síntomas. Por tanto, la presunción, que SARS-CoV-2 se comportaría como otros coronavirus, hizo que el virus entrara en los hospitales, residencias de mayores y otros lugares críticos sin ningún tipo de control. Las características epidémicas de SARS-CoV-2 pueden compararse con las de otros coronavirus y con la gripe pandémica en las siguientes tablas:

(32) Maurano, M. T., Ramaswami, S., Westby, G. et al. Sequencing identifies multiple, early introductions of SARS-CoV2 to New York City Region. *medRxiv*: the preprint server for health sciences, 2020.04.15.20064931. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20064931>

(33) Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>

	SARS-CoV-2	SARS-CoV	Pandemic influenza 1918	Pandemic influenza 2009	Interpretation
Transmissibility, R_e	2.5	2.4	2.0	1.7	SARS-CoV-2 has the highest average R_e
Incubation period, days	4-12	2-7	Unknown	2	Longer incubation period; SARS-CoV epidemics form slower
Interval between symptom onset and maximum infectivity, days	0	5-7	2	2	SARS-CoV-2 is harder to contain than SARS-CoV
Proportion with mild illness	High	Low	High	High	Facilitates undetected transmission
Proportion of patients requiring hospitalisation	Few (20%)	Most (>70%)	Few	Few	Concern about capacity in the health sector
Proportion of patients requiring intensive care	1/16 000	Most (40%)	Unknown	1/104 000	Concern about capacity in the health sector
Proportion of deaths in people younger than 65 years out of all deaths	0.6-2.8%	Unknown	95%	80%	SARS-CoV-2 might cause as many deaths as the 1918 influenza pandemic, but fewer years of life lost and disability-adjusted life-years, as deaths are in the older population with underlying health conditions
Risk factors for severe illness	Age, comorbidity	Age, comorbidity	Age (<60 years)	Age (<60 years)	..

Data from the following references.^{1,15-19} MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV=severe acute respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Table 1: Characteristics of SARS-CoV-2, SARS-CoV, and pandemic influenza

	Number of deaths (adjusted to year 2000 population)	Mean age at death (years)	Years of life lost (adjusted to year 2000 population)
2009 influenza pandemic	7500-44 100 [†] ; 8500-17 600 [‡]	37.4	334 000-1 973 000; 328 900-680 300
1968 influenza pandemic	86 000 [‡]	62.2	1 693 000
1957 influenza pandemic	150 600 [‡]	64.6	2 698 000
1918 influenza pandemic	1272 300 [‡]	27.2	63 718 000
1979-2001 average influenza A H3N2 season	47 800	75.7	594 000
2003 SARS-CoV	774	Unknown	Unknown
2012 MERS-CoV	858	>65.0	Unknown
2019 SARS-CoV-2	302 059 [§]	Unknown	Unknown

MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV=severe acute respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. [†]Range based on estimates of excess pneumonia and influenza deaths (lower range number) and all-cause deaths (upper range number); estimated from projections of mortality surveillance from 122 cities. [‡]Probabilistic estimates from the Centers for Disease Control and Prevention using 2009 pandemic survey data. [§]Estimates based on the excess mortality approach applied to final national vital statistics and adjusted to year 2000 population-age structure. [§]As per the May 17, 2020, WHO situation report.⁴

Table 3: Mortality from influenza and coronaviruses^{15,19}

	Number of known cases	Known cases per 100 000 population	Deaths	Deaths per 100 000 population	Tests per 100 000 population
USA	1382362	421	83819	26	3623
South Korea	11037	21	262	0.5	1458
Spain	230183	490	27459	58	6498
Italy (Lombardy)	84119	841	5374	54	9398
Germany	173772	209	7881	9	3759
UK	236715	353	33998	51	3670
South Africa	13524	23	247	0.4	742

Data taken from the WHO situation report on May 17, 2020.⁴ Population data from Eurostat.

Table 4: Cumulated prevalence, mortality, and diagnostic tests per country

Tomado de Petersen et al. (2020) (34)

Por tanto, la aproximación convencional de que el diagnóstico en el hospital sirve a la vez para identificar casos y cortar las cadenas de transmisiones se ha demostrado errónea y nos llevó a una transmisión comunitaria descontrolada del virus.

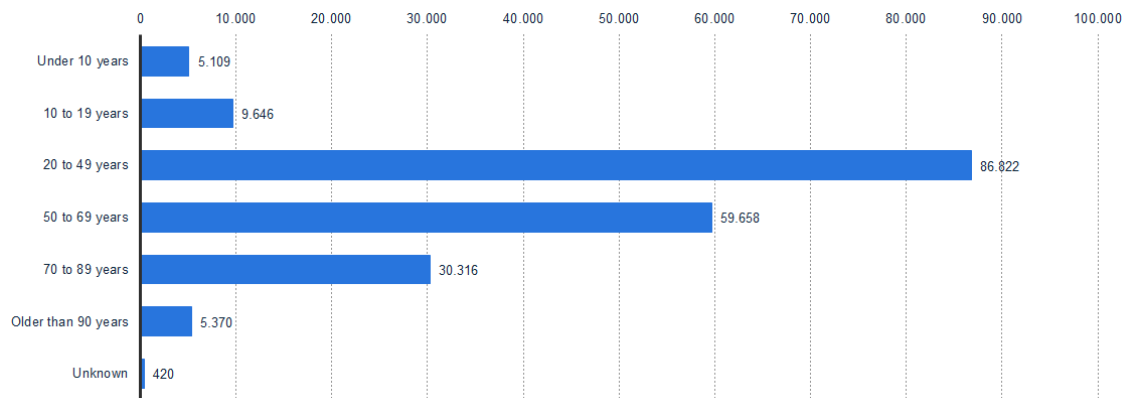
¿Qué hicieron diferentes países como Alemania? Probablemente su control de la epidemia tuviera un componente de azar (la mayoría de las infecciones no producen casos secundarios) pero también realizó una aproximación a la vigilancia epidemiológica diferente que, en este caso, se adapta mejor a las características del virus. Alemania, desde muy al principio de la epidemia, adoptó una estrategia de pruebas masivas a todo aquel que presentaba síntomas independientemente de la definición de caso de la OMS. Esto lo consiguió por la sinergia de dos factores. Por una parte, Alemania tiene una gran industria biotecnológica capaz de producir un gran volumen de kits diagnósticos. De tal manera que Alemania podía usar el diagnóstico como herramienta de vigilancia epidemiológica comunitaria mientras que países como España o Italia tenían problemas incluso para diagnosticar a los pacientes que entraban en los hospitales. Por otra parte Alemania tenía un plan de preparación para alertas epidémicas que ha adaptado rápidamente a SARS-CoV-2 (35). Esta diferencia en la filosofía del control inicial del virus se ve

(34) Petersen, E., Koopmans, M., Go, U. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. pandemics [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30484-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9)

(35) *Ergänzung zum Nationalen Pandemieplan – COVID-19 – neuartige Coronaviruserkrankung*. Robert Koch Institut. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Ergaenzung_Pandemieplan_Covid.pdf?__blob=publicationFile

reflejada en el perfil de edad de los casos detectados en Alemania comparado con España. Si bien esta reacción solo puede entenderse por el hecho de un esfuerzo anterior de muchos años realizado por este país, que fue crucial para estar mejor preparado para afrontar esta inesperada pandemia.

Alemania Julio 2020



Tomado de <https://www.statista.com/statistics/1105465/coronavirus-covid-19-cases-age-group-germany/> (36)

Note: Germany; as of July 8, 2020

Further information regarding this statistic can be found on page 8.

Source(s): Robert Koch-Institut; [ID 1105465](https://www.statista.com/statistics/1105465/coronavirus-covid-19-cases-age-group-germany/)

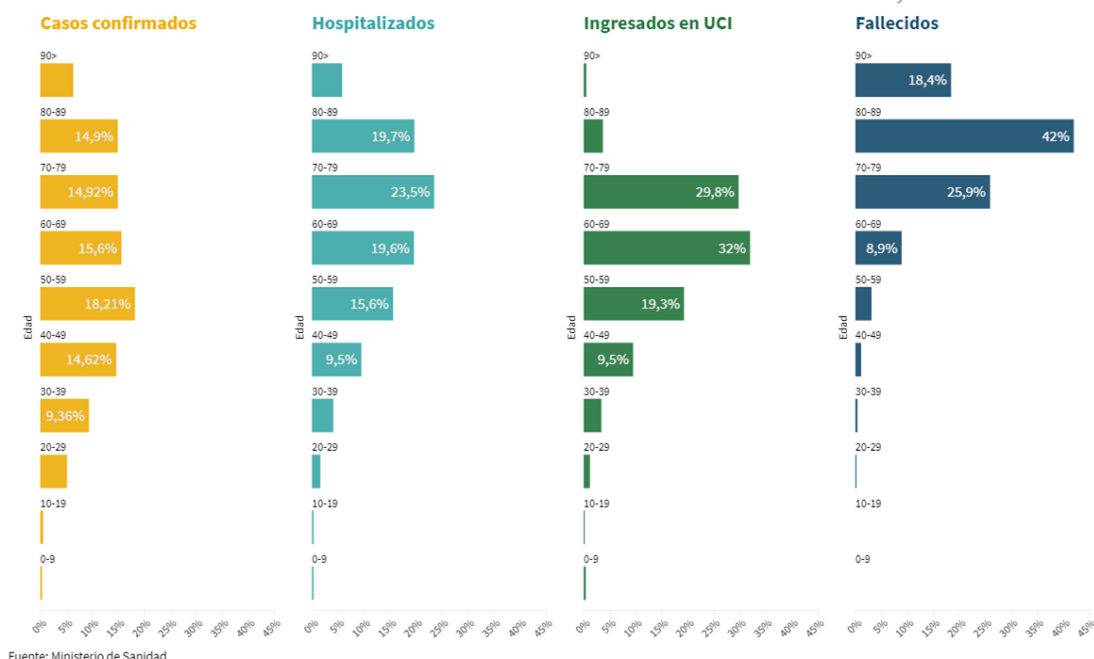
España Abril 2020

(36) Number of coronavirus (COVID-19) cases in Germany in 2020, by age group and gender. Statista. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1105465/coronavirus-covid-19-cases-age-group-germany/>

Distribución de casos confirmados, hospitalizados, ingresados en UCI y fallecidos por grupos de edad

Fecha: 22 de abril de 2020

Datos de Sanidad obtenidos del análisis sobre 148.107 casos notificados con información de edad y sexo.



Tomado de <https://www.rtve.es/noticias/20200422/perfil-enfermos-coronavirus-espana/2010608.shtml> (37)

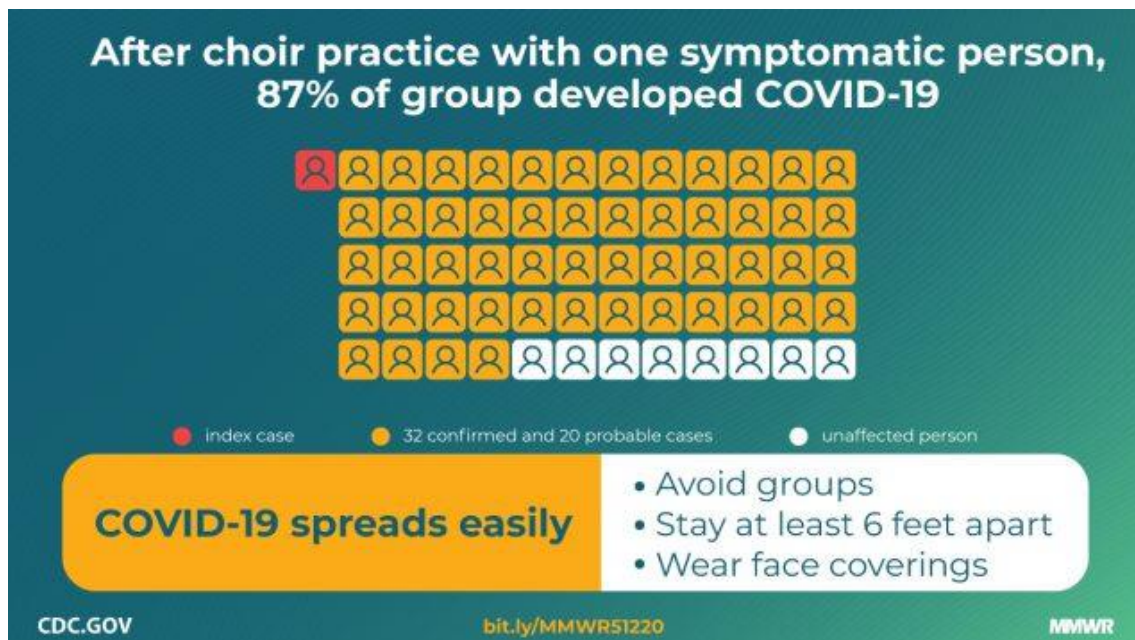
En España se detectaban casos mucho más mayores porque eran los que acudían al hospital. Hoy sabemos que hay un gran número de infecciones entre los jóvenes (como refleja la gráfica de Alemania) y que el control epidémico depende fuertemente de la detección de casos en todas las categorías de edad incluyendo jóvenes y asintomáticos. A continuación, describimos lo que sabemos sobre la capacidad de transmisión del virus.

2.1.3. ¿Cuál es la forma de transmisión del virus?

La naturaleza de la forma de transmisión del coronavirus se ha sometido a un intenso debate científico casi desde el principio de la epidemia. Por ejemplo, la gripe o la tuberculosis son enfermedades de transmisión aérea que lo hacen sobretodo en pequeñas gotas que se quedan suspendidas en el aire. Esas pequeñas gotas se dispersan durante la respiración, estornudando o cualquier otra actividad similar que provoca lo que se conoce como aerosoles. Las gotas y el virus o la bacteria se pueden mantener suspendidas en el aire y ello permite que sin contacto directo persona a persona te puedas infectar. Esto es lo que se conoce como transmisión aérea ('airborne'). En el caso de los coronavirus y en particular SARS-CoV-2 la transmisión es a través de gotas más grandes que debido al peso caen rápidamente al suelo. Por lo tanto, solo el contacto directo persona a persona permite su dispersión.

(37) Radiografía del paciente de coronavirus en España: el 70% de los infectados tiene más de 50 años. RTVE. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20200422/perfil-enfermos-coronavirus-espana/2010608.shtml>

Sin embargo, el estudio de brotes ha puesto en cuestionamiento este principio. En una iglesia de Washington donde se realizaban prácticas en un coro la mitad de los asistentes se contagiaron a partir de un caso que era positivo (38).



Este ejemplo junto con otros sugiere que el contacto directo persona no es requerimiento necesario para la transmisión del coronavirus. Estudios en condiciones controladas de laboratorio por ejemplo han mostrado que el virus puede mantenerse en el aire por horas (39, 40) o detectado en hospitales (41). Como resultado de esta y otras evidencias han llevado a 239 científicos y científicas a pedir a la OMS que reconsidere la evidencia y que declare la transmisión aérea como posible (42,43).

(38) Hamner, L., Dubbel, P., Capron, I. et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:606–610. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>

(39) Stadnytskyi, V., Bax, C.E., Bax, A., Anfinrud, P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(22):11875–11877. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>

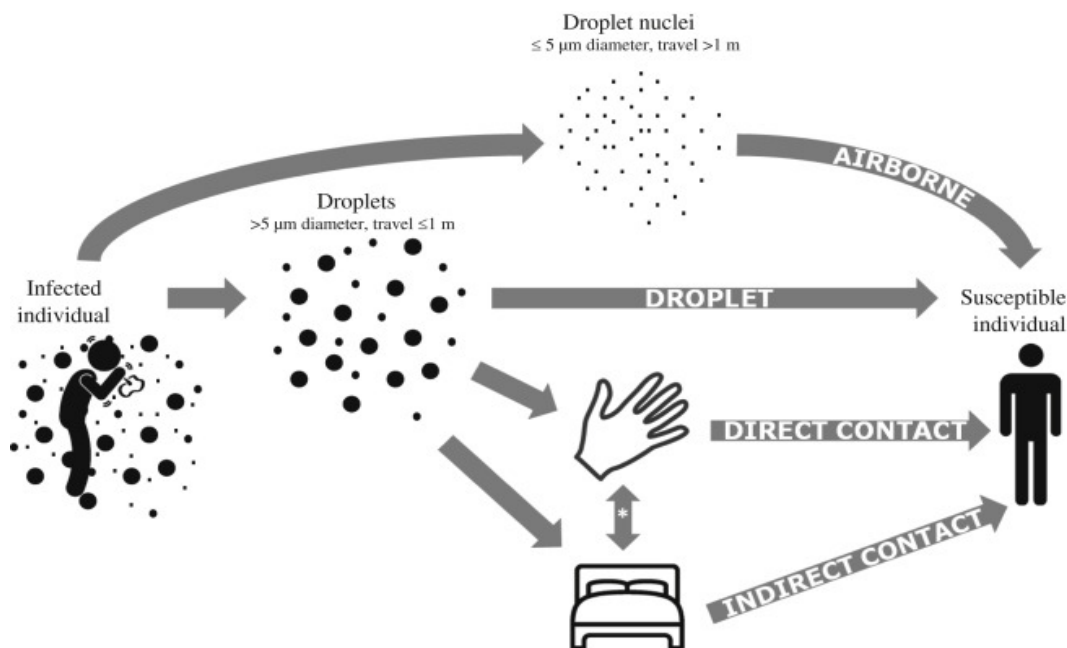
(40) van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

(41) Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y. et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature.* 2020; 582, 557–560. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>

(42) Morawska, L., Milton, D.K. It is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19, *Clin Infect Dis* (2020), ciaa939. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>

(43) Mandavilli, A. 239 Experts With One Big Claim: The Coronavirus Is Airborne. The New York Times. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/07/04/health/239-experts-with-one-big-claim-the-coronavirus-is-airborne.html>

La distinción es importante. La distancia física de un metro y medio no sería suficiente para evitar la transmisión. Deberían mejorarse los sistemas de circulación del aire, como los aires acondicionados, con filtros especiales para evitar la recirculación del virus, y en casos de trabajo en ambientes cerrados la necesidad de usar FPP2/N95. En este gráfico se representan las diferentes vías de infección. Hasta ahora se asumía que SARS-CoV-2 solo se presentaba en grandes gotas de $>5\mu\text{m}$ diámetro y apenas podía alcanzar un metro o dos de distancia (44).



* Transmission routes involving a combination of hand & surface = indirect contact.

Una carta reciente sin embargo pone en duda algunas de las observaciones y cuestiona la transmisión aérea como una ruta principal de transmisión (45). Sin embargo, como mínimo, hay acuerdo de que en espacios cerrados y mal ventilados la probabilidad de transmisión aérea es mucho mayor y por tanto las políticas de prevención deben adaptarse a esas circunstancias. Así fue reconocido por la OMS el 9 de Julio de 2020 (46). También es importante resaltar que la infección depende también del tiempo que se ha estado en contacto, de la dosis de infección y de la susceptibilidad de cada persona. En cualquier caso, estos datos implican que, si bien la

(44) Otter, J. A., Donskey, C., Yezli, S. et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect.* 2016;92(3):235-250. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.027>

(45) Klompas, M., Baker, M.A., Rhee, C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA.* Published online July 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12458. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768396>

(46) Department of Communications, WHO Global. *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions.* World Health Organization. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/2020.3 [Internet]. 2020. Disponible en: [file://svm-vdi-pro/vdi_users_1\\$/02240964M/Downloads/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-eng%20\(1\).pdf](file://svm-vdi-pro/vdi_users_1$/02240964M/Downloads/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-eng%20(1).pdf)

evidencia es todavía algo débil, el principio de prudencia aconseja el uso de mascarillas, particularmente en espacios cerrados.

2.1.4. ¿Cuándo se transmite el virus durante la infección?

Varios estudios indican que una parte importante de los pacientes infectados que han transmitido el virus (44% de los eventos analizados), lo han hecho durante el **periodo pre-sintomático** (hasta 2-3 días antes de mostrar los primeros síntomas). De hecho, parece que la **mayor capacidad infectiva se alcanza justo antes de mostrar los primeros síntomas**. Esto tiene implicaciones a la hora de controlar los brotes, como decíamos anteriormente, ya que estos individuos son capaces de transmitir el virus antes de que el sistema de salud los haya detectado. Lo que sugiere que los sistemas de monitoreo deberían incluir este criterio a la hora de evaluar eventos de transmisión, para lograr contener los brotes de una forma más efectiva (47).

Desde el inicio de la pandemia se han notificado casos de pacientes que obtienen un resultado positivo tras su completa recuperación. Se ha observado como algo común en hasta el 30% de los pacientes. Aunque resulte alarmante el hecho de que algunos pacientes, días o semanas después de recibir el alta hospitalaria, den positivo en la prueba de PCR, es un dato que debemos manejar con cautela. Lo que representaban esos casos no estaba claro en los primeros días de la epidemia: ¿reinfecciones?, ¿una infección mal resuelta con un reservorio donde se esconde el virus?, ¿detección de material genético no infectivo? Hasta la fecha, la mejor evidencia proviene de Corea del Sur, donde se realizó el seguimiento de 285 de estos pacientes y sus contactos. Tras el estudio epidemiológico y el testado de los contactos, se concluyó que ninguno de los analizados era positivo, indicando así que los **pacientes con resultado de PCR positiva persistente no son contagiosos**, y los restos del virus detectados habían **perdido su capacidad infectiva**, por lo que ya no era viable (48).

2.1.5. Superdispersores: ¿individuos o eventos?

Al contrario que en otras enfermedades infecciosas, el evento de superdispersión es común y podría estar detrás del éxito inicial del virus. ¿En qué consiste la superdispersión? El término hace referencia a que unos pocos infectados son capaces de infectar a un gran número de personas, mientras que la gran mayoría no transmite el virus. En el caso del coronavirus se estima que un 10% de los infectados contribuye a un 80% de las transmisiones.

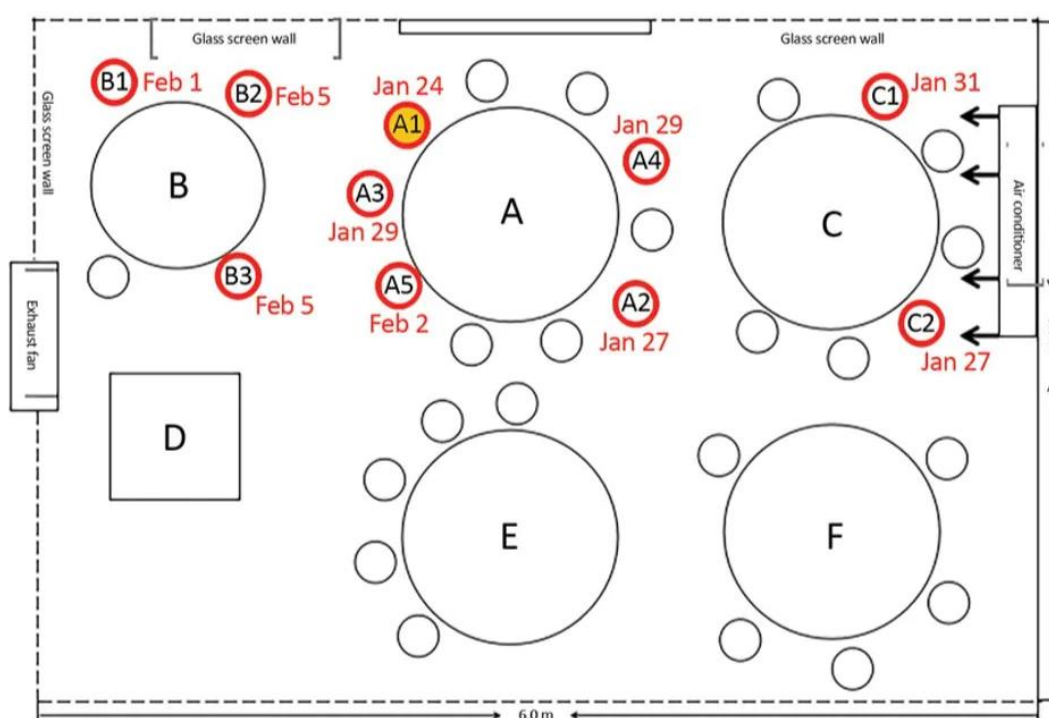
Si bien es una palabra con la que cada vez estamos más familiarizados, es importante cuestionarse: ¿quién es el superdispersor, el evento o el individuo? Identificar a un individuo como superdispersor puede llevarnos, prejuiciosamente, a suponer que, o bien actúa deliberadamente, o bien lleva una vida con prácticas de riesgo. En realidad, hay múltiples

(47) He, X., Lau, E.H.Y., Wu, P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26, 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

(48) Korea Centers for Disease Control and Prevention. KCDC- Press Releases. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>

explicaciones. Por ejemplo, hasta un 40% de los casos son asintomáticos y por tanto pueden transmitir inadvertidamente. Alternativamente, si hay una persona a la que el sistema no ha detectado o no ha podido aislar, el problema es del sistema. Por eso un gran evento de dispersión va más allá de la persona en concreto pues está influenciado por factores amplificadores. Esto se remonta a los tiempos del famoso paciente 0 del VIH en Estados Unidos que luego no lo fué (49).

Pero lo cierto es que no disponemos de evidencias sobre características comunes de los potenciales superdispersores, ya que de hecho muchos transmisores son asintomáticos o presintomáticos. Sin embargo, sí tenemos evidencias de que el contagio masivo se presenta bajo circunstancias comunes. Nos referimos, sobre todo, a la presencia de personas infectadas en espacios cerrados y en contacto continuo con otras personas. De ahí que resulte más correcto hablar de eventos superdispersores que amplifican la probabilidad de dispersión del virus. En la imagen un evento de superdispersión ocurrido en un restaurante en China. El espacio cerrado, unido al gran número de personas y el contacto cercano y continuado contribuyó a un brote de diez casos. El caso índice era asintomático y por tanto no era consciente de estar infectado. En este caso además la dirección del aire acondicionado contribuyó a la dispersión del virus y a incrementar las probabilidades de infección en determinadas zonas del establecimiento.



Tomado de Lu et al. (2020) <https://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200764> (50)

(49) Worobey, M., Watts, T., McKay, R. et al. 1970s and 'Patient 0' HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature*.2016;539, 98–101. <https://doi.org/10.1038/nature19827>

(50) Lu, J., Gu, J., Li, K. et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020, Apr 2;26(7), 1628-1631. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200764>

Actualmente, dadas las dificultades para detectar todas las personas capaces de transmitir que desarrollaremos más adelante, una estrategia preventiva eficaz es la de evitar situaciones de riesgo e imponer donde sea posible la ventilación, la distancia de seguridad y las mascarillas en espacio público y sobretodo en los espacios cerrados.

2.1.6. ¿Dónde se transmite el virus?

Por lo general, la transmisión tiene lugar principalmente en espacios cerrados en los que existen contactos próximos y gran cantidad de personas. Cualquier actividad que se asocie con una respiración agitada también puede representar un riesgo para la transmisión el virus. Por ejemplo, en un gimnasio tuvo lugar un brote entre los asistentes a una clase de zumba, pero no entre los de yoga y pilates, a pesar de que compartían espacio. Revisando una recopilación de los brotes mejor conocidos, podemos observar que la mayoría se dan en lugares interiores de muy diversa índole (desde centros religiosos hasta cruceros y residencias de estudiantes). Lugares en los que suele producirse una alta aglomeración de gente o con un uso compartido de zonas comunes por multitud de personas. En una recopilación de los brotes más conocidos podemos observar que la mayoría de ellos se dan en lugares interiores de muy diversa índole (desde centros religiosos hasta cruceros y residencia de estudiantes) en los que se producía una alta aglomeración de gente o con un uso compartido de zonas comunes por multitud de personas (51). Base de datos de brotes actualizada (52).

2.1.7. ¿Pueden transmitir el virus los individuos asintomáticos? ¿Cuándo se transmite el virus?

En relación a la capacidad de trasmisión y ‘cuándo’ es capaz una persona infectada de transmitir el virus, varios estudios indican que una parte importante de los pacientes infectados que han transmitido el virus (44% de los eventos analizados), lo han hecho durante el **periodo pre-sintomático** (hasta 2-3 días antes de mostrar los primeros síntomas). De hecho, este estudio muestra que la **mayor capacidad infectiva** se alcanza justo antes de mostrar los primeros síntomas (47). Es importante de esta categoría de los asintomáticos reales, es decir, los que no presentan síntomas durante el curso de la infección. En cualquier caso, los asintomáticos se estima que representan alrededor de un 20-40% de los infectados, dependiendo del segmento poblacional. Y se ha documentado que sí son transmisores. De hecho, un artículo detallando la transmisión del coronavirus en Wuhan (53) durante la ola inicial demuestra que alrededor de un 87% de casos eran asintomáticos (estima mínima de 57%) y que son clave en la transmisión del coronavirus. Por tanto, hay una evidencia creciente que la transmisión asociada a asintomáticos y a pre-sintomáticos es clave en el ‘éxito’ del SARS-CoV-2.

(51) Leclerc, Q.J., Fuller, N.M., Knight, L.E. et al. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res.* 2020; 5:83 <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.1>

(52) COVID-19 settings of transmission – database. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/16wtnHe4hM6I7TFHXVpLXY8R4GAUzAJ-7NWbKIVvsVuA/edit#gid=0>

(53) Hao, X., Cheng, S., Wu, D. et al. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2554-8>

En el caso del SARS-CoV, la transmisión del virus se asociaba a unos síntomas concretos. Por eso el diagnóstico precoz permitía aislar los casos antes de que transmitieran a individuos sanos. En esta experiencia previa se basó la respuesta inicial de España y otros muchos países a la COVID-19: identificación “pasiva” de casos. Es decir, esperar a que los individuos infectados presenten unos síntomas concretos y acudan a los servicios sanitarios para hacer diagnóstico precoz y a la vez evitar la transmisión. **Sin embargo, con COVID-19 esta estrategia no es válida, puesto que existe un periodo presintomático de unos varios días y hay un alto porcentaje de casos asintomáticos.** Todos ellos son capaces de transmitir antes de que los detecte el sistema de salud. De ahí la importancia de adoptar una búsqueda activa de casos durante la desescalada. Dicho de otro modo, plantear una estrategia basada en la tríada: test, seguimiento y aislamiento (test, trace, isolate) y así detener las cadenas de transmisión antes de que el número de casos secundarios sea tan grande que no se puedan trazar. Esto último es lo que ocurrió en la primera oleada de la pandemia.

Sin embargo, esta estrategia sólo es válida mientras el número de contagios sea bajo. Cada caso tiene entre 5 y 10 contactos que estudiar (como mínimo). Esto hace que el número de contactos totales aumente rápidamente a dimensiones incontrolables. Por tanto, la acción individual ciudadana de distanciamiento social y adopción de medidas de protección es esencial para mantener el número de contagios bajos. En ese sentido, recientemente se ha publicado la primera evidencia robusta sobre la efectividad de la distancia social y las mascarillas (54).

2.1.8. ¿Son infecciosas las personas que han dado positivo tras haber sido dadas de alta?

Desde el inicio de la pandemia se han notificado casos de pacientes que obtienen un resultado positivo tras su completa recuperación. Se ha observado como algo común en hasta el 30% de los pacientes. Aunque resulte alarmante que algunos pacientes, días o semanas después de recibir el alta hospitalaria, den positivo en la prueba de PCR, es un dato que debemos manejar con cautela.

Lo que representaban esos casos no estaba claro en los primeros días de la epidemia. ¿Era reinfección? ¿O quizás una infección mal resuelta con un reservorio donde se esconde el virus? ¿O tal vez detección de material genético no infectivo?

2.1.9. ¿Cómo controlamos los brotes después de la primera ola?

Una de las lecciones aprendidas después de la primera ola es la necesidad de mejorar nuestros sistemas de vigilancia epidemiológica y adaptarlos al Siglo XXI y a una enfermedad nueva como es COVID-19. La necesidad de evitar grandes rebrotes implica que debemos ser capaces de detectar y rastrear los pequeños brotes que inevitablemente van a aparecer hasta que dispongamos de una vacuna. La estrategia que ha funcionado en otros países se basa en:

(54) Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)

1. Identificación temprana de casos incluyendo pruebas a cualquiera que tenga un síntoma compatible. Idealmente los casos deben tener un resultado de PCR en 24h desde el inicio de síntomas ya que aquí es el pico de la infectividad como hemos visto. Esto permite por una parte un tratamiento mejor de los casos y por otra parte poder rastrear los contactos antes de que tengan posibilidad de transmitir.
2. Foco en la atención primaria y no en los hospitales. Muchos de los casos que serán diagnosticados en realidad serán negativos, dado que alrededor del 5% de la población española ha estado o está infectada muchas de las sospechas no se corroborarán. Identificando esos casos en atención primaria sacamos el coronavirus de los hospitales donde un tratamiento inadecuado del control de la infección y la presencia de casos no advertidos han convertido a la población sanitaria en una con las mayores tasas de incidencia. Atención primaria además agiliza el diagnóstico acercándolo al ciudadano y permite el rastreo de contactos.
3. Estudio de contactos a los casos positivos y rastreo y seguimiento de esos contactos. Este punto es muy importante pues es el que nos permitirá cortar las cadenas de transmisión antes de que se desborde el sistema. Mientras el sistema sea capaz de identificar la fuente de infección de casos e identificar a sus contactos no hará falta entrar en medidas de confinamiento. El modelo a seguir es el de otras enfermedades infecciosas y particularmente, por su similitud, el de la tuberculosis donde el estudio de contacto es mandatorio. Los casos se identifican en el centro de salud y se les realiza una encuesta epidemiológica generalmente por enfermeras o enfermeros. Esta información es transmitida a salud pública donde los equipos de vigilancia epidemiológica identifican a los contactos, los remiten al centro de salud. A su vez la información del caso índice permitirá rastrear dónde se infectó e identificará nuevos contactos. Un ejemplo de modelo para tuberculosis recientemente propuesto para SARS-CoV-2 se puede consultar aquí (55).
4. Todo caso identificado como positivo y sus contactos directos deben ser aislados hasta que se obtenga un resultado negativo que permita asegurar que esos casos no van a generar más casos secundarios. Salud pública les hará un seguimiento. Dada la tremenda casuística de los casos, por ejemplo, migrantes ilegales que no quieren acceder al sistema sanitario por miedo, este tipo de trabajo debe ser realizado por profesionales de salud pública.

Estos sistemas de TTI (trace, test, isolate de sus siglas en inglés) es lo que ha permitido acotar los brotes en aquellos países que han tenido más éxito en controlar la información (56). Esto ha hecho que países como Japón que estuvieron expuestos a la epidemia muy pronto pudieran

(55) Bellmunt, J.M., Caylà, J.A., Millet, J.P. Estudio de contactos en infectados por SARS-CoV-2. El papel fundamental de la Atención Primaria y de la Salud Pública. *Semergen*. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.001>

(56) McCurry, J. *Test, trace, contain: how South Korea flattened its coronavirus curve*. The Guardian. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/23/test-trace-contain-how-south-korea-flattened-its-coronavirus-curve>

controlar sus brotes. La estrategia japonesa se encuentra resumida en este documento (57). Sin embargo, es importante recalcar que el número de contactos que se pueden seguir es limitado y por tanto el sistema solo funcionará si la transmisión comunitaria se mantiene en niveles bajos de tal manera que se pueda hacer un estudio detallado de todos los casos. Para escalar el estudio de contactos se necesitará aplicaciones como las que están desarrollando diferentes instituciones que faciliten recoger la información de los contactos y de los lugares de exposición para identificar focos de transmisión usando herramientas digitales.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA GENÓMICA PARA RASTREAR LA TRANSMISIÓN

Autor: Iñaki Comas

En el momento que salud pública detecta casos que no puede rastrear implica que la transmisión comunitaria está descontrolada y en ese caso se recomiendan medidas de confinamiento parcial o total. Esto es lo que se vió en Madrid la semana del 9 de Marzo o lo que hemos visto en menor escala en el Segrià recientemente. Nuestros sistemas de vigilancia se deben adaptar para identificar tempranamente la transmisión local pero también para permitir reconstruir el curso de la epidemia según se desarrolla y establecer un relato de lo que ha pasado en retrospectiva. Más allá de las herramientas puramente epidemiológicas existen aproximaciones moleculares que permiten el rastreo del virus o incluso la identificación de grupos y patrones de transmisión.

En los últimos años se ha dado la confluencia entre dos aspectos que están cambiando la epidemiología tal y como la conocemos. Por una parte, ahora tenemos acceso al genoma de los organismos patógenos a un precio asequible lo que nos permite usarlos para vigilancia epidemiológica a escala poblacional. El genoma además nos da un grado de resolución máximo que en según qué patógenos nos permite determinar grupos de transmisiones e incluso las relaciones entre ellos. Acoplado a la posibilidad de secuenciar prácticamente en tiempo real y de unificar datos genómicos y epidemiológicos en los análisis, esto ha llevado a la emergencia del campo de la epidemiología genómica (58).

En SARS-CoV-2 estas herramientas se han desplegado como nunca antes y han permitido establecer un mapa de la diseminación del virus por el mundo desde que apareció por primera vez en China hasta hoy. Este mapa está construido por secuencias generadas por grupos de todo el mundo y no es sorprendente que reproduce las rutas de movilidad de las personas en un mundo global. Además, la resolución del genoma es suficientemente buena como para reconstruir las epidemias a escalas locales. Valgan como ejemplo los estudios llevados a cabo en Reino Unido (59), el llevado a cabo en un hospital de Sudáfrica (60), para resolver un brote

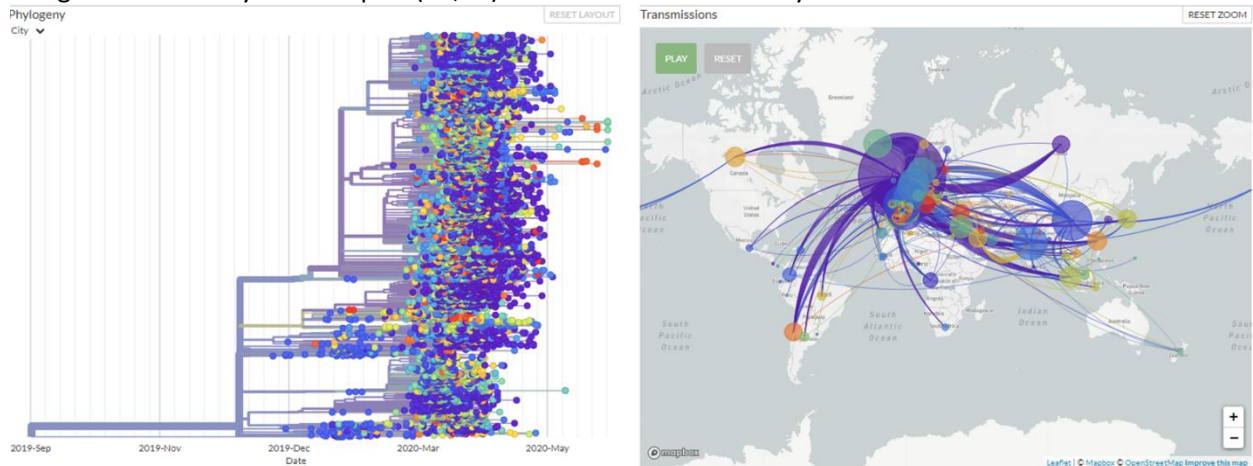
(57) Shigeru OMI, Hitoshi OSHITANI. *Japan's COVID-19 Response*. (2020/6/1). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.mofa.go.jp/files/100061341.pdf>

(58) Gardy, J., Loman, N. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet*. 2018;19, 9–20. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.88>

(59) Rivett, L., Sridhar, S., Sparkes, D. et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife*. 2020;9:e58728. <https://doi.org/10.7554/eLife.58728>

(60) Lessells, R., Yunus Moosa, Y., de Oliveira, T. *Report into a nosocomial outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) at Netcare St. Augustine's Hospital*. KRISP. [Internet]. 2020. Disponible en:

nosocomial que implicó a 119 individuos entre pacientes y personal sanitario, o el desarrollado en el estado de Victoria (Australia) o la ciudad de Nueva York, (61), donde se utilizó para trazar la cadena de transmisión del virus en la región, incluyendo casi un millar de individuos infectados. Lo verdaderamente importante de este tipo de investigaciones es que son capaces de dotar de información valiosa a las autoridades de Salud Pública, para que puedan adoptar medidas de control de la transmisión del virus. El comentario de Carl Zimmer (62) y las infografías del NYT y otra del país (63,64) ofrecen información muy relevante.



<https://nextstrain.org/ncov/global>

En España se ha organizado un consorcio para usar la secuencia del genoma del coronavirus de veinte mil pacientes para entender cómo el virus llegó a nuestro país y sus patrones de transmisión del virus, que coordina el CSIC a través del investigador Iñaki Comas, del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV) <http://seqcovid.csic.es/> (65). Actualmente el consorcio está compuesto por 40 grupos de todo el país, la mayoría de ellos hospitales. Si bien todavía se está en fase de análisis queda claro que la epidemia en España no fué iniciada por un “paciente 0” como era de esperar y que ha habido un gran intercambio de casos con países de nuestro entorno. Las actualizaciones pueden ser consultadas en la versión española llamada NextSpain (66).

https://www.krisp.org.za/manuscripts/StAugustinesHospitalOutbreakInvestigation_FinalReport_15may_2020.pdf

(61) Gonzalez-Reiche, A. S., Hernandez, M. M., Sullivan, M. J. et al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. *Science*. 2020;369(6501):297-301. <https://doi.org/10.1126/science.abc1917><https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/28/science.abc1917?rss=1>

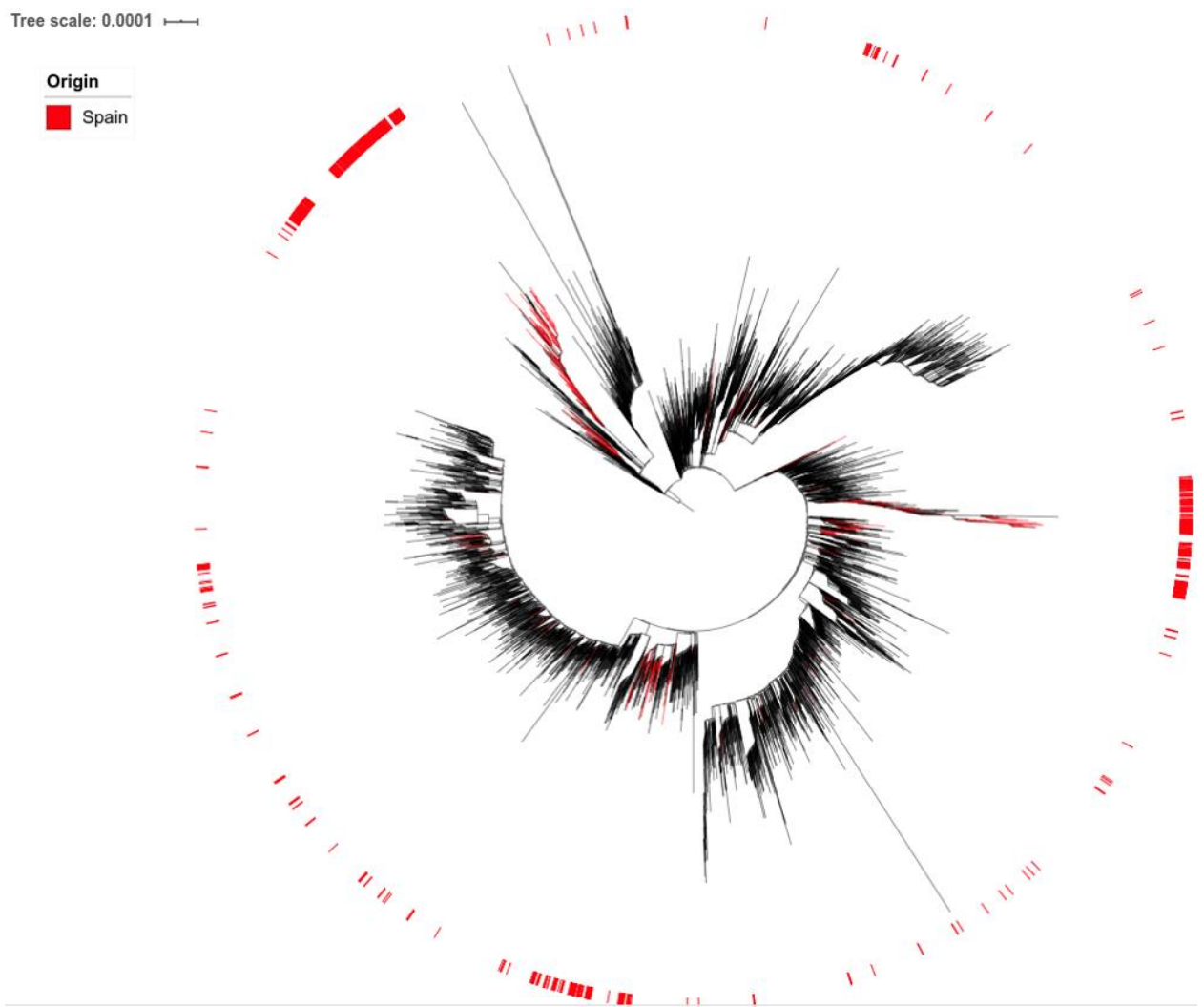
(62) Zimmer, C. *Most New York Coronavirus Cases Came From Europe, Genomes Show*. The New York Times. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/04/08/science/new-york-coronavirus-cases-europe-genomes.html>

(63) Corum, J., Zimmer, C. *How Coronavirus Mutates and Spreads*. The New York Times. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/30/science/coronavirus-mutations.html>

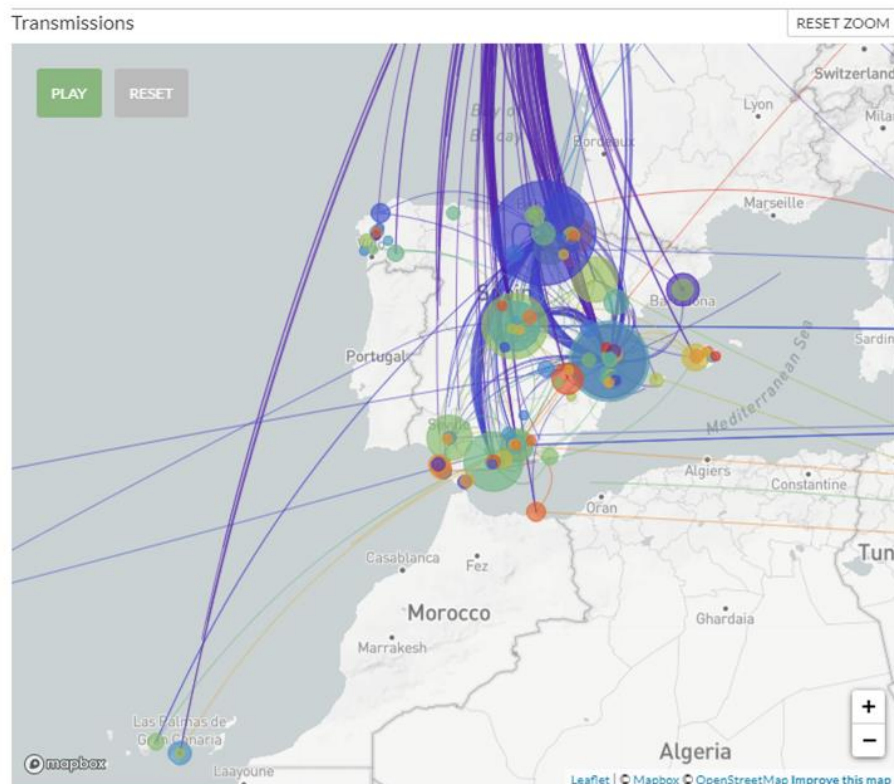
(64) Ansedo, M., Galocha, A., Zafra, M. *ccu cgg cgg gca Las doce letras que cambiaron el mundo*. El País. [Internet]. 2020. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080_203445.html

(65) Comas, I., González, F. *SeqCOVID, genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Spain*. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://seqcovid.csic.es/>

(66) *NextSpain: Spanish site for Nextstrain: Consortium for Genomic Epidemiology of Pathogens*. FISABIO Sequencing and Bioinformatics Service. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://seqcovid.csic.es/nextspain/>



Múltiples introducciones del coronavirus en España cuando se pone en un contexto global. Fuente: consorcio SeqCOVID, <http://seqcovid.csic.es/>



NextSpain a día 14/07/2020 refleja el movimiento del virus en España a principios de Marzo de 2020.

2.3. GENÉTICA DEL VIRUS, EVOLUCIÓN DE LA PANDEMIA Y RESPUESTA ANTE LA ENFERMEDAD

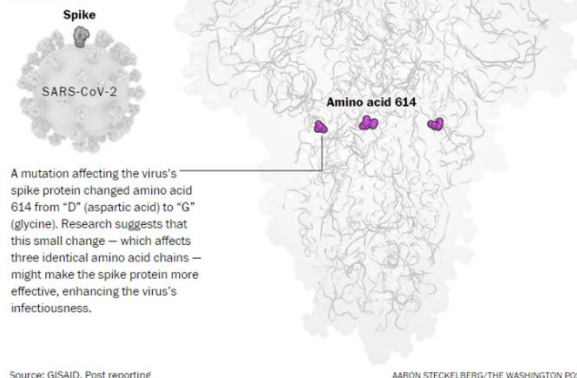
Autor: Iñaki Comas

La variación genética del virus puede estar detrás de las diferencias observadas en la respuesta de los pacientes o en las diferentes incidencias de la enfermedad en diferentes regiones. La realidad es que muy pocas veces se ha visto al principio de la epidemia un papel importante de las mutaciones acumuladas en el virus en el curso de la epidemia. Más tarde, cuando presiones de selección como una vacuna aparecen, la posibilidad de escape del virus sí resulta relevante. Para ser un virus de RNA, SARS-CoV-2 tiene una tasa de mutación relativamente baja. Si trazamos la divergencia de cada uno de los virus secuenciados al ancestro común de todos ellos la distancia máxima apenas serían unas sesenta mutaciones. A lo largo del tiempo el virus acumula dos mutaciones al mes mientras que la gripe anual lo hace al doble de ritmo. La gran mayoría de estas mutaciones son “pasajeras”, no tienen un efecto ni negativo ni positivo sobre el virus. Sin embargo, se ha especulado recientemente con la posibilidad de que alguna de esas mutaciones pudiera estar detrás del éxito global del SARS-CoV-2.

De todas las mutaciones candidatas la que más posibilidades tienes es una que se encuentra en la proteína “spike” del virus. Dicha mutación implica un cambio de aminoácido (D614 -> G614).

The tiny mutation found in the dominant coronavirus variant

Like all coronaviruses, SARS-CoV-2 has a series of characteristic spikes surrounding its core. These spikes are what allow the virus to attach to human cells.



Tomado de Kaplan et al. (2020)

<https://www.washingtonpost.com/science/2020/06/29/coronavirus-mutation-science/?arc404=true> (67).

El coronavirus usa la proteína S como puerta de entrada a la célula. Las observaciones recientemente publicadas en Cell sugieren que (68):

1. Los virus con esa mutación se han esparcido más rápido y poco a poco reemplazado a los virus original
2. Los casos de COVID-19 infectados por la variante tienen una carga viral mayor medida por RT-PCR del gen E
3. No existe asociación a severidad
4. El virus con la variante tiene mayor infectividad en ensayo celular

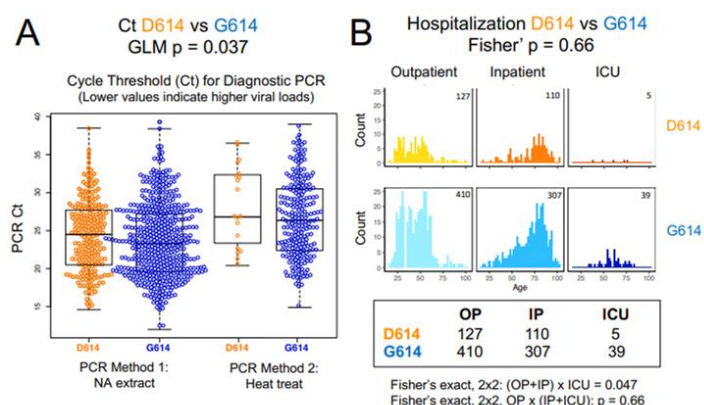
Sin embargo la evidencia está lejos de ser concluyente y deben ser tomados con calma (ver comentario en el mismo número de Cell (69) y (70)). De hecho, la primera crítica es que esa mutación aparece en un linaje muy basal, justo cuando el virus dejó China. El resultado es que puede dar la impresión que hay una causación cuando puede ser una mera correlación. Este tipo de efecto se llama efecto fundador y en realidad las mutaciones son solo pasajeras de la dispersión epidémica del virus. De hecho, hay dos mutaciones más con las mismas frecuencias y que no han sido investigadas. La asociación a carga viral es muy débil como se puede observar en la siguiente figura:

(67) Kaplan, D., Achenbach, J. *This coronavirus mutation has taken over the world. Scientists are trying to understand why.* The Washington Post. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/science/2020/06/29/coronavirus-mutation-science/?arc404=true>

(68) Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S. et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30820-5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>

(69) Grubaugh, N. D., Hanage, W. P., & Rasmussen, A. L. Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear. [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30817-5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420308175>

(70) Kupferschmidt, K. *The pandemic virus is slowly mutating. But is it getting more dangerous?* American Association for the Advancement of Science (AAAS). [Internet]. 2020. doi:10.1126/science.abd8226. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/pandemic-virus-slowly-mutating-it-getting-more-dangerous>



Tomado de Korber et al., (2020) <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043> (68)

Por último, un experimento de infección celular difícilmente se puede correlacionar con mayor capacidad de transmisión ya que el sistema es muy simple mientras que el proceso de transmisión es muy complejo y no queda capturado. Actualmente el proyecto SeqCOVID, que coordina el CSIC, está investigando estas mutaciones para corroborar o no los resultados, pero en cualquier caso la evidencia es débil y requiere un estudio más detallado de la mutación en particular. Este análisis reciente del consorcio británico encuentra una ligera ventaja epidemiológica a la variante G (71). Sin embargo, es difícil pensar que dicha ventaja, aún existiendo, permita explicar el gran éxito del linaje donde se encuentra la variante.

En general hay una cierta tendencia a intentar darle sentido clínico o epidemiológico a cualquier mutación encontrada. La realidad es que como decíamos la mayoría de las mutaciones no tienen un impacto y un análisis detallado epidemiológico y filogenético de las más prometedoras, aparte de G614, revela que no existe un fenotipo de transmisibilidad asociado a ninguna de ellas. Este artículo trata el tema usando un marco estadístico riguroso (72). Por tanto, quienes analizan los virus con una base genético-poblacional, imprescindible para entender la dinámica de los cambios que se producen en su genoma, coinciden en que los cambios observados no corresponden a variaciones en las propiedades del virus, a pesar de que se asocian con aumentos significativos de su frecuencia en algunas poblaciones. Esto suele explicarse por la acción de la selección natural pero la deriva genética actuando sobre una población en expansión demográfica también puede llevar a la fijación de un alelo/variante neutral.

En cualquier caso, el debate sigue abierto, sobretodo porque el virus sigue evolucionando y adquiriendo mutaciones. Si bien no es probable que una segunda ola se deba a ningún cambio del virus sí es recomendable seguir monitorizando. Por ejemplo, un artículo reciente ha analizado 100 mutaciones comunes que encontramos en el virus en términos de infectividad y sensibilidad a anticuerpos. El artículo corrobora los ensayos in vitro de infectividad de la

(71) COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium. Report #9 - 25th June 2020. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2020/07/25th-June-2020-Report-COVID-19-Genomics-UK-COG-UK-Consortium.pdf>

(72) van Dorp, L., Richard, D., Tan, C.C.S. et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.05.21.108506; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108506>

mutación G614 así como identifica mutaciones que podrían disminuir la sensibilidad a anticuerpos neutralizantes (73).

Este tipo de estudios serán más importante cuanto más avance la epidemia pues el virus habrá tenido más tiempo para explorar el espacio mutacional y además se someterá a nuevas presiones de selección como actuaciones de salud pública, nuevos antivirales o una vacuna. Será de vital importancia monitorear la respuesta del virus para evitar una disminución en la eficacia de estas actuaciones.

2.4. POBLACIÓN INFANTIL. COVID-19 Y LOS NIÑOS

Autores: Ugo Bastolla, Miriam Rodríguez García y Antonio Figueras Huerta

La sociedad española, y en general todos los países que se han enfrentado con la pandemia se pregunta con preocupación: ¿Cómo afecta COVID-19 a los niños? ¿Qué medidas hay que tomar al respecto y cuál es la relación entre costes sociales y beneficios sanitarios, en particular respecto a la medida más debatida, el cierre de los colegios? Este documento surge de una discusión online entre un grupo de investigadores del CSIC interesados en la pandemia, a los cuales agradecemos sus contribuciones (María Asunción Campanero, Roberto Fernández-Lafuente, Susanna Manrubia, Olimpio Montero, Arnau Pujol, Victoria Moreno Arribas y Carlos Prieto) y ha llevado a una revisión crítica de la literatura científica en relación a como COVID-19 afecta a los niños y cómo ellos la propagan.

En la actualidad se observa que

- Gravedad de las infecciones: los niños suelen tener infecciones menos graves que los adultos y en un alto porcentaje son asintomáticos. Pero el riesgo cero no existe y en algunos casos se han dado consecuencias graves.
- Incidencia: los niños se han infectado menos que los adultos, pero esta observación podría en parte derivar de los sesgos originados por su falta de síntomas y por haber sufrido confinamientos más estrictos que los adultos.
- Infectividad: no hay consenso acerca de la capacidad de infectar de los niños en comparación con los adultos. Parece probable que los niños generen menos carga viral y tengan capacidad menor, pero no nula, de infectar a otras personas, aunque no hay consenso sobre este punto. Sin embargo, la diferencia entre la capacidad de transmitir el virus de niños y de adultos se reduce al aumentar de la edad de los niños, y probablemente se anula para niños adolescentes.

En la literatura se han discutido ampliamente las posibles causas biológicas de estas diferencias, que han sido relacionadas en particular con la expresión diferencial del receptor viral ACE2 en función de la edad, con diferencias entre los sistemas inmunes de niños y adultos y con diferencias en sus tejidos epiteliales. Estas diferencias tienen importantes implicaciones para el debate sobre la apertura de los colegios en septiembre. Declaramos aquí un posible conflicto de

(73) Li, Q., Wu, J., Nie, J. et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30877-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>

interés en cuanto algunos de los redactores de este informe tenemos hijos pequeños, pero hemos intentado que nos guiara únicamente la evidencia científica disponible actualmente.

La sección está organizada en cuatro puntos:

- 1) Gravedad e incidencia de COVID-19 en los niños
- 2) Posibles razones biológicas detrás de la menor incidencia y gravedad observada en niños
- 3) El debate abierto sobre la capacidad de infectar de los niños
- 4) Beneficios y riesgos en la educación presencial

2.4.1. Gravedad e incidencia de COVID-19 en los niños

2.4.1.1. La gravedad en niños es menor que en adultos

La letalidad y la frecuencia de neumonías asociadas a COVID19

COVID-19 es una enfermedad que varía de forma extrema con la edad. Los datos de mortalidad presentados por varios países europeos indican una mortalidad que aumenta fuertemente con la edad, y es ligeramente más elevada en hombres que en mujeres. Se han notificado muy pocas defunciones de niños menores de 10 años con COVID19 (3 de 26,000 defunciones en España a 21/05 incluyendo hasta niños menores de 14 años, 4 de más de 32,000 en Italia a 20/05, 1 de 6,000 en Alemania a 30/04), mientras que las defunciones de personas de edad avanzada se cuentan por decenas de miles. La menor gravedad de la infección en los niños frente a los adultos se ha observado en diversos estudios en UCIs pediátricas en España (74) (estudio del 90% del total de UCIs), en China (75) y en Estados Unidos (76). Aunque la gravedad es menor, algunos casos han resultado muy graves como los descritos en un estudio realizado en una UCI de París (77).

En cuanto a las neumonías, el informe n. 32 del 21 de mayo de la RENAVE (78) reporta 45/292=15,4% de neumonías en niños con COVID confirmado menores de 4 años, y 66/382=17,3% en niños entre 5 y 14 años. La incidencia de neumonía en la población general es mucho más alta: 67.120 sobre 124.671 (54%). El total se refiere al subconjunto de casos confirmados para los que se ha notificado presencia o no de neumonía, que son probablemente los casos más graves que han requerido hospitalización. La tasa de niños con neumonía sería

(74) González Cortés, R., García-Salido, A., Roca Pascual, D. et al. A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units. [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. *Intensive Care Med.* 2020;1-3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06146-8>

(75) Dong, Y., Mo, X., Hu, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702-0702>

(76) Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–426. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>

(77) Oualha, M., Bendavid, M., Berteloot, L. et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr.* 2020;27(5):235-238. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.010>

(78) Informe nº 32. Situación de COVID-19 en España a 21 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2032.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2021%20de%20mayo%20de%202020.pdf>

muchísimo más baja relacionada con el número de niños infectados que se infieren de las pruebas serológicas mencionadas abajo (mediana entre 2% y 4% de la población respecto al 5% de adultos). Se concluye que, si bien COVID-19 puede causar neumonías en niños, su frecuencia es menor que en adultos. No hemos encontrado datos sobre cuántas de las muertes de niños se deben a neumonías asociadas a COVID19, pero en la mayoría de los casos se mencionan otras enfermedades que podrían haber sido la causa o agravado la condición generada por COVID19.

Finalmente, el documento publicado por el Ministerio de Sanidad de España (79) da indicaciones concretas sobre los casos pediátricos de COVID y las neumonías asociadas a COVID.

- En base a la información disponible, parece que los niños y niñas son diagnosticados de COVID-19 con menor frecuencia y con sintomatología más leve.
- El cuadro clínico varía desde un cuadro leve y de vías respiratorias altas con uno o más de los siguientes síntomas: disnea, tos o dolor de garganta y/o fiebre hasta un cuadro de neumonía grave con sepsis. Se han descrito una serie de manifestaciones variadas como dolor abdominal y lesiones cutáneas en partes acras (lesión localizada en las extremidades).

COVID-19 y el síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico

El Síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico (PMIS por sus iniciales en inglés) es una inflamación sistémica que implica fiebre persistente, inflamación y disfunción orgánica, que se ha observado en varios países durante las fases más intensas de la pandemia, como se describe en este artículo de The Lancet (80). Muchos de los niños afectados han resultado positivos a SARS-CoV-2 o bien por PCR o bien por anticuerpos, y el desencadenamiento de la enfermedad ha sido a veces posterior y a veces simultáneo a la infección por SARS-CoV-2.

Se han notado importantes analogías y diferencias entre esta nueva enfermedad y el síndrome de Kawasaki, una enfermedad de origen desconocido pero que muchos autores han relacionado con los coronavirus del resfriado común, aunque no se han encontrado pruebas concluyentes [según un estudio japonés (81), más del 50% de los niños afectados por el síndrome de Kawasaki presentaba anticuerpos respecto a los coronavirus NL63 o 229E].

Entre las analogías más importantes, la nueva enfermedad coincide con algunos o todos los criterios de diagnóstico para el síndrome de Kawasaki (es decir, los subtipos 'completo' o 'incompleto' / 'atípico') y se puede curar bien con las mismas medicinas, aunque es fundamental el diagnóstico temprano en ausencia del cual puede tener consecuencias graves.

Entre las diferencias más importantes, la frecuencia de la nueva enfermedad ha sido muy superior a la frecuencia de la enfermedad de Kawasaki anterior a la pandemia, aunque sigue

(79) Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Documento técnico: *Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria*. [Internet]. 18 de Junio de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf

(80) Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

(81) Shirato, K., Imada, Y., Kawase, M., Nakagaki, K., Matsuyama, S., Taguchi, F. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virol*. 2014;86(12):2146-2153. <https://doi.org/10.1002/jmv.23950>

siendo relativamente pequeña, la edad promedio ha sido más alta (7.5 respecto a 3.0 años) y se ha visto a veces acompañada de neumonía. Además, los niños afectados pueden presentar síntomas no comúnmente asociados con la enfermedad de Kawasaki que incluyen síntomas gastrointestinales agudos (dolor abdominal y diarrea o vómitos) acompañados de marcadores inflamatorios pronunciados.

Finalmente, el nuevo síndrome puede compartir características clínicas también con otras afecciones inflamatorias pediátricas como el síndrome de shock tóxico, el choque séptico y el síndrome de activación de macrófagos.

2.4.1.2. La incidencia observada hasta el momento en niños es menor que en adultos

El porcentaje de niños con COVID confirmado es más bajo que el de los adultos. Según las pruebas de seroprevalencia, los niños más pequeños presentan aproximadamente un tercio de la frecuencia de infección de los adultos, aunque esta diferencia disminuye con la edad y ya no es significativa para niños mayores de 10 años. La menor tasa de infección de los niños puede aparecer sorprendente, porque los niños suelen tener contactos de mayor duración y proximidad (82) que los adultos y se podría esperar que se infecten más.

El estudio de seroprevalencia del informe ENE-COVID19 (83) ha realizado pruebas de anticuerpos IgG a más de 60.000 voluntarios, encontrando que **los niños menores de 10 años presentan una seroprevalencia significativamente menor que los adultos** (valores medios: 1,1 (<1 año), 2,2 (1-4 años), 3,0 (5-9 años) frente a 5,0 para la población general).

Estos datos han sido confirmados recientemente por ensayos inmunológicos más sensibles y publicados en The Lancet (84). En este estudio se observa una fuerte tendencia de la seroprevalencia al aumentar con la edad, aunque sólo pocas de las comparaciones por clases de edad son significativas. Pueden existir varios posibles sesgos que podrían explicar esta tendencia. En primer lugar, puede haber falsos positivos debidos a la reactividad cruzada contra los coronavirus causantes del resfriado común, y es posible que estos casos sean más frecuentes en personas de más edad. En segundo lugar, se ha propuesto que los niños podrían ser más resistentes a COVID-19 porque su inmunidad innata, que no desarrolla anticuerpos específicos, es más fuerte que en los adultos, lo cual podría explicar la mayor frecuencia de niños sin anticuerpos frente a SARS-CoV-2 que podrían haber sido infectados por SARS-CoV-2 y haber resuelto la infección con la inmunidad innata. Un tercer posible sesgo es que con menor edad es más probable desarrollar infecciones asintomáticas. En un estudio en Italia donde se analizaron más de 5000 personas se ha observado que la probabilidad de desarrollar síntomas de COVID-19 aumenta fuertemente con la edad, mientras que entre niños y jóvenes prevalecen

(82) Fumanelli, L., Ajelli, M., Manfredi, P., Vespignani, A., Merler, S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *PLoS Comput Biol.* 2012;8(9):e1002673. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002673>

(83) Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. *Estudio ENE-COVID19: Segunda Ronda. Estudio Nacional de Sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España*. Informe Preliminar: 3 de Junio de 2020. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf

(84) Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R. et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20)31483-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)

los casos asintomáticos. (85) (“Probability of symptoms and critical disease after SARS-CoV-2 infection”). Se sabe que las infecciones asintomáticas llevan a producir anticuerpos que decaen más rápidamente con el tiempo (22), así que podemos esperar más falsos negativos con menor edad. De todas maneras, es incontrovertible que muchos menos niños que adultos han sido ingresados por COVID-19, y si esto se debiera a un sistema inmune capaz de controlar el virus más rápidamente o a la mayor incidencia de infecciones asintomáticas también sugeriría que los niños tienen menor capacidad de transmitir el virus.

Una última explicación podría ser el confinamiento más severo de los niños comparado con los adultos en España, pero la menor seroprevalencia de los niños se ha observado también en países que han actuado políticas menos estrictas respecto a los niños (ver brotes reportados en colegios en la sección 3). Además, algunas observaciones sugieren que el virus estaba circulando de manera latente en algunas zonas de España ya durante los meses de enero y febrero en los cuales los colegios no estaban cerrados (por ejemplo trazas de SARS-CoV-2 han sido encontradas en muestras de agua residual de Valencia de febrero 2020 (86) y agua residual de Barcelona a partir del 15 de enero de 2020 (87). La menor propensión de los niños a infectarse se observa también en otros países. En un estudio de seroprevalencia en Ginebra (Suiza) (88) se describe que “en el contexto de toda la evidencia actual, los niños pequeños parecen tener una menor tasa de infección que los adultos, y parece que tengan un menor riesgo de padecer consecuencias graves si se infectan”. En un estudio en Baden-Württemberg (Alemania) (89) con casi 5.000 participantes, mitad de ellos niños y mitad progenitores, se encontraron solo 2 positivos a PCR, pero 64 positivos a anticuerpos IgG, 19 niños (0.8%) y 45 adultos (1.8%), confirmando que los niños tienen una menor tendencia a infectarse y evidenciando una alta incidencia de infectados asintomáticos.

Sin embargo, un meta-análisis (90) que incluye estos estudios de seroprevalencia reporta resultados contradictorios: “18 estudios cumplieron los criterios para ser incluidos en el análisis: 9 de trazado de contactos, 8 de cribado de población y una revisión sistemática. Los estudios eran prevalentemente de calidad baja y media. El meta-análisis de los estudios de contactos ha mostrado que la ratio ensamblada de los casos en que los niños fueron contactos positivos

(85) Poletti, P., Tirani, M., Cereda, D. et al. Probability of symptoms and critical disease after SARS-CoV-2 infection. *arXiv:2006.08471v2* [q-bio.PE] <https://arxiv.org/abs/2006.08471>

(86) Randazzo, W., Cuevas-Ferrando, E., Sanjuan, R., Domingo-Calap, P., Sanchez, G. Metropolitan Wastewater Analysis for COVID-19 Epidemiological Surveillance. *medRxiv* 2020.04.23.20076679; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076679>

(87) Chavarria-Miró, G., Anfruns-Estrada, E., Guix, S. et al. Sentinel surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater anticipates the occurrence of COVID-19 cases. *medRxiv* 2020.06.13.20129627; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20129627>

(88) Stringhini, S., Wisniak, A., Piumatti, G. et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020;396(10247):313-319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)

(89) Debatin, K.M., Henneke, P., Friedrich, G., Kräusslich, H.G., Renk, H. *Prevalence of COVID-19 in children in Baden-Württemberg. Preliminary study report*. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/pressestelle/Kinderstudie/Prevalence_of_COVID-19_in_BaWu_.pdf

(90) Viner, R.M., Mytton, O.T., Bonell, C. et al. Susceptibility to and transmission of COVID-19 amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.05.20.20108126; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108126>

comparados con los adultos fue de 0,44 (intervalo creíble entre 0,29 y 0,69), con sustancial heterogeneidad (63%). Una revisión sistemática de casos de COVID-19 en cohabitación encontró que 3 sobre 31 (10%) eran debidos a niños como caso índice y un estudio masivo de trazado de contactos en los colegios ha encontrado una transmisión mínima a partir de niños o profesores. Los resultados de los estudios de cribado de población, incluyendo tanto prevalencia de infección como de anticuerpos, eran heterogéneos y no eran adecuados para el meta-análisis. Grandes estudios de Islandia, Holanda, España y un estudio municipal de Italia han encontrado una prevalencia marcadamente menor entre niños y gente joven. Sin embargo, estudios de Estocolmo, Inglaterra y municipios de Suiza y Alemania no han encontrado diferencia de prevalencia entre adultos y niños.

2.4.1.3. Distinguir entre sintomatología leve y capacidad de infectarse

La menor tasa de infección de los niños puede parecer sorprendente, porque los niños suelen tener contactos de mayor duración y proximidad que los adultos (82) y se podría esperar que se infecten más.

La menor incidencia de casos confirmados de niños se puede deber a un sesgo en las pruebas de PCR, dado que la mayoría de las infecciones de niños son casi asintomáticas y no se someten a PCR. Esto no se aplica a las pruebas de seroprevalencia, pero también en este caso la menor gravedad reduce la probabilidad de desarrollar anticuerpos que permanecen en el tiempo.

¿En qué medida la baja incidencia de COVID-19 en los niños se debe a su menor capacidad de infectarse, y en qué medida se debe a que los niños desarrollan infecciones más leves que son más difíciles de detectar? Para contestar esta pregunta, un reciente trabajo (91) ha recurrido a una modelización matemática de la epidemia en varios países. En las conclusiones, los autores estiman que la susceptibilidad a la infección en individuos menores de 20 años es aproximadamente la mitad que la de los adultos mayores de 20 años, y que los síntomas clínicos se manifiestan en el 21% (intervalo creíble del 95%: 12-31%) de infecciones en 10 a 19 años de edad, que aumentan al 69% (57-82%) de las infecciones en personas mayores de 70 años. En consecuencia, encuentran que las intervenciones dirigidas a los niños podrían tener un impacto relativamente pequeño en la reducción de la transmisión del SARS-CoV-2, particularmente si la transmisibilidad de las infecciones subclínicas es baja.

En resumen, hasta el momento los niños que se infectan de COVID-19 lo hacen de manera menos grave que los adultos y muchos de ellos son asintomáticos. Además, los datos de seroprevalencia sugieren que los niños se infectan menos frecuentemente que los adultos, aunque esta observación se podría deber a sesgos observacionales. Estos datos apoyan la hipótesis de que existen diferencias importantes entre niños y adultos.

2.4.2. Posibles razones biológicas detrás de la menor incidencia y gravedad observada en niños

El tema de la baja propensión de los niños a desarrollar infecciones graves, y posiblemente también a infectarse, se ha debatido mucho en la literatura, y se han propuesto por lo menos tres clases de teorías que podrían explicarlo, una basada en las diferencias del receptor viral

(91) Davies, N.G., Klepac, P., Liu, Y. *et al.* Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>

ACE2, otra basada en diferencias del sistema inmune de niños y adultos y la tercera basada en el sistema endotelial, que se reportan a continuación.

2.4.2.1. El papel del receptor viral ACE2

La letalidad de COVID-19 es mucho más alta en ancianos que en jóvenes, y en hombres que en mujeres. En el artículo todavía no publicado, disponible en arXiv (92) uno de nosotros ha propuesto que la variación de la letalidad de la infección por COVID-19 con la edad y con el sexo se debe a la variación de la expresión de la proteína ACE2, el receptor del virus en las células. El resumen de los argumentos es el siguiente.

A pesar de la importancia de la proteína ACE2, antes de la pandemia no había mucha información disponible sobre su distribución. Un trabajo de 2006 midió el nivel de ACE2 en biopsias de pulmones de ratas, viendo que decrece con la edad, más marcadamente en los machos que en las hembras, que tienen mayores niveles de ACE2 y, en humanos, sufren menores consecuencias de la infección con SARS-CoV-2 (93) (este estudio no analizaba ratas recién nacidas). Un preprint que analizaba la base de datos GTex confirmó de manera cualitativa estos resultados con datos de varios tejidos humanos, encontrando “una reducción de la expresión de ACE2 con la edad y en individuos con diabetes (...) que establece una fuerte correlación negativa entre expresión de ACE2 y mortalidad por COVID-19”, (94). Estos datos por lo tanto sugieren una correlación negativa entre expresión de ACE2 y letalidad agrupada en clases de edad y sexo.

Basándose en esta observación, se ve que hay un decaimiento casi exponencial de la mortalidad con el nivel de ACE2 para cada clase de edad y sexo, extrapolado a partir de los datos de rata. Este resultado se puede explicar con un modelo matemático previamente desarrollado por dos físicos de la Universidad de Girona, Joaquim Fort y Vicenç Méndez, que predice que la propagación de los virus no aumenta siempre con el nivel de su receptor celular, sino que existe un nivel mínimo del receptor por debajo del cual el virus no se propaga, y también un nivel máximo por encima del cual la propagación del virus se ralentiza. Este modelo ajusta de manera cuantitativa la letalidad de COVID-19 y también de SARS en función de los niveles de ACE2 en pulmones. Hay que notar que ACE2 se expresa bastante menos en los pulmones que en otros órganos (intestino, riñones, órganos reproductivos...) y sin embargo los daños que COVID produce son más graves en los pulmones.

(92) Bastolla, U. The differential expression of the ACE2 receptor across ages and gender explains the differential lethality of SARS-Cov-2 and suggests possible therapy. *arXiv:2004.07224v3*. <http://arxiv.org/abs/2004.07224>

(93) Xie, X., Chen, J., Wang, X., Zhang, F., Liu, Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci.* 2006;78(19):2166-2171. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>

(94) Chen, J., Jiang, Q., Xia, X., Liu, K., Yu, Z., Tao, W., Gong, W., Han, J. J. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020;19(7):10.1111/accel.13168. <https://doi.org/10.1111/accel.13168>

Además de la posibilidad de que niveles bajos de ACE2, de manera anti-intuitiva, favorezcan la propagación del virus, estos niveles bajos son peligrosos también porque SARS-CoV-2 degrada ACE2 y de esta manera causa el aumento de angiotensina II, un péptido que produce vasoconstricción, aumenta la inflamación y favorece los procesos de coagulación. Ang-II se forma a partir de Ang-I mediante la acción de la proteasa ACE, mientras que ACE2 se opone a este proceso, transformando Ang-I en Angiotensina 1-7, un péptido con acción vasodilatadora que reduce la inflamación. Quizás por esta razón se ha visto que ACE2 tiene un efecto de protección frente a lesiones de los pulmones.

La degradación de ACE2 por el virus podría explicar otros factores de riesgo de COVID-19 además de edad y sexo, estudiados en el artículo (95): la diabetes, que reduce la expresión de ACE2, posiblemente la etnicidad (según un reciente preprint, el balance entre ACE y ACE2 varía en grupos étnicos originarios de climas tropicales, que parecen estar más afectados por el virus), el curioso efecto protector del humo, que aumenta la expresión de ACE2 y parece reducir la gravedad de las infecciones, la falta de comorbilidad con hipertensión, que podría estar relacionada con el efecto protector de los medicamentos anti-hipertensivos que aumentan la expresión de ACE2 (96), y el efecto protector de la Vitamina D, que inhibe la expresión de Renina, disminuyendo la producción de Angiotensina que regula negativamente ACE2.

Variación de ACE2 en los niños en diferentes tejidos

Un estudio ha analizado la expresión (mRNA) de ACE2 en varios tejidos en experimentos de single-cell (97). Se pueden hacer algunas críticas respecto a las interpretaciones de este estudio (en particular concluyen que ACE2 se expresa más en hombres que en mujeres, contrariamente al estudio de ratas y de GTEx. Esta conclusión puede ser un artefacto del hecho que el humo aumenta la expresión de ACE2, y que en su muestra había muchos más fumadores hombres que mujeres, y los autores amplificaron este sesgo con el tipo de ajuste que hicieron). Los resultados que conciernen a los niños son muy importantes: En la figura 3g se ve que ACE2 en pulmones (células AT2) es extremadamente bajo en niños, mucho más bajo que en ancianos, sube hasta la clase de edad de 25-40 donde tiene un máximo y luego parece disminuir con la edad. En el tracto respiratorio (multiciliated cells) la curva de ACE2 es parecida, pero el máximo se alcanza entre 10 y 25 años, por lo cual se puede esperar que el nivel de ACE2 circulante en suero sea ya alto cuando ACE2 se empieza a expresar en los pulmones.

Según estos datos, los niños muy pequeños tienen niveles de ACE2 en pulmones tan bajos que, probablemente, SARS-CoV-2 tenga dificultad para infectarlos. Asimismo, es muy infrecuente que el coronavirus NL-63, que también se une a ACE2, cause neumonía en niños. Además, como parece que el nivel de ACE2 comienza a subir en el tracto respiratorio alto antes que en los

(95) The OpenSAFELY Collaborative, Williamson, E., Walker, A.J., Bhaskaran, K.J. et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv* 2020.05.06.20092999; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>

(96) Aref, A., Abdulhak, B., Kashour, T. et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcome of COVID-19 : A Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv* 2020.05.06.20093260; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20093260>

(97) Muus, C., Luecken, M.D., Eraslan, G. et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv* 2020.04.19.049254; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254>

pulmones (alcanza la expresión máxima entre 10 y 25 años), es posible que los niños tengan un nivel alto de ACE2 circulante en suero que pueda proteger de neumonías graves. Estos datos podrían explicar la menor gravedad de COVID-19 en los niños.

Otro estudio midió el nivel de la proteína ACE2 en células epiteliales nasales, encontrando un resultado parecido: los niños tienen un nivel de ACE2 significativamente más bajo que los adultos, aunque los datos disponibles no permitieron comparar adultos y ancianos (98).

Según los datos de Muus et al. (97), el máximo de ACE2 en el tracto respiratorio se alcanza entre los 10 y los 25 años, probablemente durante la adolescencia cuando también ACE tiene su máximo (99). Estos datos y el modelo de cómo la propagación del virus depende de los niveles del receptor sugieren que la infectividad de COVID-19 puede ser máxima en una franja de edad cercana a la adolescencia. Los datos del informe RENAVE son consistentes con esta posibilidad porque la prevalencia de anticuerpos IgG es muy baja en niños, y alcanza en la franja de edad de 10-14 años niveles parecidos a la población general (3,1-4,9 comparado con 4,7-5,4), donde hay que tener en cuenta varios factores epidemiológicos que diferencian a los niños de los adultos.

Resumiendo, las consideraciones basadas en cómo la expresión de ACE2 varía con la edad sugieren una posible explicación de por qué los niños de menos de 10 años se infectan menos que los adultos, de manera menos grave, y propagan menos el virus, como sugieren los datos de seroprevalencia y los estudios epidemiológicos citados anteriormente, pero la relación entre expresión del receptor y la propagación del virus en el organismo es compleja y más estudios son necesarios para confirmar estas indicaciones.

Síndrome inflamatorio pediátrico mutisistémico

El balance entre ACE2 y ACE regula la tensión sanguínea y la concentración de electrolitos en la sangre, y juega un papel clave en la coagulación de la sangre y en la inflamación. Transformando angiotensina de tipo I en angiotensina de tipo II, un péptido con efecto vasoconstrictor, ACE aumenta la tensión de la sangre, y recientemente se ha visto que alimenta los procesos inflamatorios y favorece la formación de trombos. ACE2 juega un papel opuesto, transformando Ang-I en angiotensina 1-7, un péptido vasodilatador que reduce la tensión sanguínea y, disminuyendo la cantidad de Ang-II, se opone a los procesos inflamatorios y de coagulación sanguínea. Se podría esperar que los niños expresaran también menos ACE, pero no es así. Se ha observado que el nivel de ACE es el mismo en niños y adultos, y sube significativamente entre los 4 y los 18 años, aproximadamente, (99) con lo cual cabe esperar que los niños tengan un desbalance entre ACE y ACE2.

Cuando el virus degrada ACE2 el desequilibrio entre ACE y ACE2 aumenta aún más, incrementando los niveles de Angiotensina II, que favorece la inflamación y la formación de trombos. Estos hechos podrían explicar la relación entre el síndrome híper-inflamatorio tipo Kawasaki y COVID-19. Estudios de seroprevalencia realizados en Japón han encontrado

(98) Bunyavanich, S., Do, A., Vicencio, A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020;323(23):2427–2429. doi:10.1001/jama.2020.8707. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766524>

(99) Bénétteau-Burnat, B., Baudin, B., Morgant, G., Baumann, F.C., Giboudeau, J. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem*. 1990;36(2):344-346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2154343/>

anticuerpos contra los coronavirus NL63, que usa ACE2, y 229E, que usa como receptor CD13, relacionado con ACE2, en más del 50% de los enfermos del Kawasaki clásico. Aunque la probabilidad de infección por NL63 no era significativamente más alta en el conjunto de enfermos de Kawasaki que en el control, esto no implica rechazar la hipótesis de que la infección juegue un papel causante, porque la diferencia entre los dos conjuntos se puede deber a diferencias a nivel del sistema inmune o del receptor del paciente, y no al hecho de que haya sido infectado, que es bastante común en los niños. Con respecto al síndrome inflamatorio pediátrico con características parecidas al síndrome de Kawasaki relacionado con COVID-19 temporalmente y geográficamente, en Bergamo (Italia) donde se realizaron las primeras observaciones 8 de 10 niños resultaron positivos a anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2, lo cual apoya fuertemente una relación causal. Pero, afortunadamente, el número de afectados es bajo y, si se descubre a tiempo, esta enfermedad tiene buen pronóstico.

2.4.2.2. Inmunidad innata entrenada

Se ha propuesto que los niños podrían ser más resistentes a COVID-19 porque su inmunidad innata, que no desarrolla anticuerpos específicos, es más fuerte que en los adultos, lo cual podría explicar la menor frecuencia de niños con anticuerpos frente a SARS-CoV-2 que podrían haber sido infectados por SARS-CoV-2 y haber resuelto la infección con la inmunidad innata antes de que haya causado consecuencias graves (100).

Según algunas teorías, la mayor fortaleza del sistema inmune innato en los niños se puede deber a la llamada inmunidad entrenada, favorecida por los coadyuvantes de las vacunas contra otros patógenos a las cuales los niños están sometidos. Las vacunas desatan la inmunidad específica, pero contienen también adyuvantes que potencian la respuesta del organismo estimulando la inmunidad innata que coopera con la específica favoreciendo su estimulación (101).

2.4.2.3. Sistema endotelial

Se ha observado que los trombos caracterizan muchas de las infecciones graves de COVID-19 en adultos. Se ha propuesto por lo tanto que el mejor estado del sistema endotelial de los niños les protegería de los trombos y reduciría el porcentaje de infecciones graves (102). Hay que destacar, sin embargo, que esta teoría no explica la menor incidencia de neumonías en los niños. Además, la degradación de ACE2 por parte del virus puede favorecer la formación de trombos, por lo cual esta explicación podría ser complementaria a aquella basada en ACE2.

(100) Midulla, F., Cristiani, L., Mancino, E. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Published 2020 Jun 25. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001617. <https://doi.org/10.1183/13993003.01617-2020>

(101) Asociación Española de Pediatría (AEP). *Manual de Vacunas en línea de la AEP. Capítulo 46 – Inmunología y vacunas. Adyuvantes: moduladores de la inmunidad innata.* [Internet]. Febrero 2019. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-46#8>

(102) Cyranoski, D. Why children avoid the worst coronavirus complications might lie in their arteries. *Nature.* 2020;582,324-325. [doi: 10.1038/d41586-020-01692-](https://doi.org/10.1038/d41586-020-01692-)

2.4.3. El debate sobre la capacidad de infectar de los niños

La menor gravedad e incidencia (con los sesgos anteriormente discutidos) de la enfermedad en los niños hace clave el estudio del papel de los niños en la propagación del coronavirus para evaluar los riesgos de apertura de colegios.

2.4.3.1. ¿Menor incidencia y gravedad significa una menor transmisión de la enfermedad en niños? El debate de la carga viral

Un importante punto de debate ha sido si los niños, que suelen tener infecciones incontestablemente menos graves y aparentemente menos frecuentes que los adultos, desarrollan o no menos carga viral, lo cual podría implicaría una menor capacidad de transmitir el virus.

El debate se ha centrado en un artículo todavía no publicado (103), en el momento de redactar este informe, del grupo de Christian Drosten del hospital de la Charité de Berlín, uno de los grupos más influyentes en este ámbito, que declaran de no ver diferencias significativas entre niños y adultos. En la tabla 1 de su artículo reporta diferencias significativas de carga viral entre niños en la etapa escolar infantil y adultos. Los autores han considerado que estas diferencias no son significativas porque consideraron todas las posibles comparaciones entre edades, lo cual sube el umbral de significatividad por comparaciones múltiples, que es un criterio demasiado estricto en este caso en el cual la comparación interesante era entre niños y adultos.

La interpretación de los autores ha sido criticada por el análisis estadístico adoptado (103,104) donde en particular Alasdair Munro ha formulado críticas a la interpretación de los autores, afirmando que “la conclusión más probable es que estos resultados evidencien una diferencia significativa de carga viral en relación con la edad”.

Otra crítica importante es que los autores no aclaran como han seleccionado los pacientes. En sus cohortes hay muchos menos niños que adultos, lo cual podría deberse a seleccionar sólo niños con síntomas y excluir a los asintomáticos que es esperable que reducirían aún más la carga viral observada. Por estas razones no se puede concluir mucho de este estudio, en particular, aunque las diferencias de carga viral sean probablemente significativas desde el punto de vista estadístico, el hecho que puedan o no influenciar la dinámica de transmisión de SARS-CoV-2 dependería en manera determinante de cómo se cuantifica la carga viral de los muchos niños asintomáticos.

De manera parecida, el grupo de Isabella Eckerle (105) en Ginebra midió carga viral de neonatos encontrando cargas virales comparables a la de los adultos al comienzo de la infección por SARS-CoV-2.

(103) Jones, T.C., Mühlemann, B., Veith, T. et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *medRxiv* 2020.06.08.20125484; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125484>

(104) *Expert reaction to a preprint looking at the amount of virus from those with COVID-19 in different age groups.* Science Media Centre. [Internet]. Abril 2020. Disponible en: <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-a-preprint-looking-at-the-amount-of-virus-from-those-with-covid-19-in-different-age-groups/>

(105) L'Huillier, A.G., Torriani, G., Pigny, F., Kaiser, L., Eckerle, I.. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents. *medRxiv* 2020.04.27.20076778; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20076778>

En contraste, un estudio Japonés (106) encontró carga viral significativamente menor en niños que en adultos y, más importante, demostró que una menor carga viral antes de la fase de “limpieza” en la cual el virus empieza a bajar implica una menor propensión a transmitir el virus.

Hay que evidenciar que la carga viral es una cantidad dinámica, que empieza con una cantidad aleatoria de partículas virales transmitidas por una persona infectada, alcanza un máximo que depende de la velocidad de transmisión del virus en el organismo y de la rapidez del sistema inmune en controlarlo, y decae posteriormente, pero en muchos casos no está claro si las cargas virales que se están midiendo representan el valor máximo alcanzado en cada paciente, que según el estudio japonés citado arriba se correlaciona con la capacidad de transmitir el virus. Drosten, autor del estudio que no reporta diferencias significativas de carga viral entre niños y adultos, sugiere un posible sesgo que llevaría a infra-estimar la carga viral de los niños: como sus síntomas son más leves, es posible que se les examine más tarde cuando el virus ya está remitiendo. Munro, que defiende la posición opuesta, está más preocupado por el sesgo opuesto, según el cual se tiende a no analizar niños asintomáticos, exagerando los valores de sus cargas virales. Los autores de este capítulo para el libro “Anticipándose a un posible rebrote” nos decantamos por esta segunda interpretación, pero tenemos que reconocer que no se ha alcanzado un consenso unánime.

Hemos de mencionar que, aunque la carga viral se demostrara menor que en adultos, no sería decisivo para afirmar que los niños contagian menos que los adultos ya que suelen tener contactos de mayor duración y proximidad (82) que los adultos. Por ello es fundamental evaluar las evidencias epidemiológicas, mayoritariamente en colegios, relacionadas con la transmisión.

2.4.3.2. Estudios epidemiológicos

Al inicio de la pandemia se creía que la probabilidad de transmisión de los niños era significativamente mayor que en los adultos, por eso fue una de las primeras medidas de confinamiento. Al ser una enfermedad nueva, esta idea surgía a partir del conocimiento de otras enfermedades respiratorias, como la gripe, donde los niños son grandes contagiadores. Fue, de hecho, común el uso del término super-contagiadores en los medios de comunicación desde el principio de la pandemia.

En la actualidad se conocen muchos más datos de los disponibles cuando se tomó la decisión de cerrar los colegios que indican que el COVID-19 no se comporta como una gripe. Un claro ejemplo es la incidencia por edad de una y otra enfermedad. Mientras en la gripe es mucho mayor en niños que en adultos, parece ser al contrario en COVID-19.

Los estudios epidemiológicos recientes apuntan a que es poco frecuente que los niños infecten a otras personas, siendo más probable que sean los adultos quienes infecten a los niños. Estos datos se prestan a varias interpretaciones, y los investigadores están divididos sobre este punto, pero sugieren que el beneficio sanitario de cerrar los colegios no fue tan elevado, en particular para los niños menores de 10 años. Por el contrario, en la actualidad no hay evidencia de que los adolescentes, y menos todavía los jóvenes mayores de veinte años, tengan menor propensión a propagar el virus.

(106) Kawasuji, H., Takegoshi, Y., Kaneda, M. et al. Viral load dynamics in transmissible symptomatic patients with COVID-19. *medRxiv* 2020.06.02.20120014; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20120014>

Muy importante en el contexto del debate sobre la apertura de los colegios es la observación, citada en el meta-análisis mencionado anteriormente (90), que los niños tienen menor propensión que sus progenitores de ser el caso índice a partir del cual se propaga la infección (sólo en 3/31 casos en un estudio de trazado de contactos el caso índice fue un niño)

El estudio Kids Corona (107) realizado en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona ha evaluado la infectividad y la transmisión del virus entre la población infantil. Para ello se ha diseñado el seguimiento de 724 niños y niñas que han convivido en el hogar con un progenitor positivo de SARS-CoV-2. Los primeros resultados muestran que los niños se infectan en una proporción similar (17,5%) a la de los adultos contagiados por contacto en casa con un caso positivo (18,9%). Sin embargo, la enfermedad se manifiesta de forma mucho más leve en los niños y niñas que en los adultos, y un 99% de los niños del estudio no mostró síntomas, o estos eran de poca gravedad

La experiencia de países que no cerraron las escuelas, como Suecia e Islandia, sugieren que aun sin cierre de colegios, los niños tienen una menor capacidad de propagar el virus que los adultos, si bien esta no es despreciable. En Islandia (108) se hicieron pruebas masivas de anticuerpos, encontrando que “Los niños menores de 10 años tienen menos probabilidades de infectarse que los adultos y, si se infectan, tienen menos probabilidades de enfermarse gravemente. Lo interesante es que incluso si los niños se infectan, es menos probable que transmitan la enfermedad a otros que a los adultos. No hemos encontrado una sola instancia de un niño infectando a los padres”.

En Suecia (108) hubo un brote en un colegio a raíz del cual murió un profesor y 76 se infectaron, pero no se hicieron pruebas a los niños. En cambio, pruebas serológicas sobre una muestra de 1,100 personas encontraron una seroprevalencia del 4,7% para niños y adolescentes, comparada con 6,7% para adultos con más de 20 años, lo cual sugiere que los niños se infectan menos que los adultos, pero de forma no despreciable.

En este contexto, reviste particular importancia una comparación entre Suecia, que no cerró los colegios, y Finlandia que sí lo hizo “Covid-19 in schoolchildren: A comparison between Finland and Sweden” (109): La incidencia acumulativa de COVID-19 entre niños de edad escolar en Finlandia y Suecia es similar a pesar de que Finlandia ha cerrado los colegios para la mayoría de los niños y Suecia no lo hizo. Suecia ha sido mucho más golpeada por la pandemia que Finlandia, pero esto no se nota en la incidencia entre los niños. En la actualidad es evidente que los niños tienen una probabilidad mucho menor de desarrollar una enfermedad grave si se infectan, lo cual indica que mantener los colegios abiertos puede ser menos dañino para los niños que cerrarlos.

(107) *Children have a similar prevalence of COVID-19 antibodies to adults, but more than 99% have mild symptoms*. Sant Joan de Déu Barcelona – Hospital. [Internet]. 9 de Junio de 2020. Disponible en: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/en/children-have-similar-prevalence-covid-19-antibodies-adults-more-99-have-mild-symptoms>

(108) Highfield, R. *Coronavirus: hunting down COVID-19*. Science Museum Group. [Internet]. 27 April 2020. Disponible en: <https://www.sciencemuseumgroup.org.uk/blog/hunting-down-covid-19/>

(109) The Public Health Agency of Sweden. Article number: 20108-1. *Covid-19 in schoolchildren: A comparison between Finland and Sweden*. [Internet]. 2020. Diponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/c1b78bffbde4a7899eb0d8ffdb57b09/covid-19-school-aged-children.pdf>

Sin embargo, la decisión de abrir los colegios no está exenta de riesgos. Recientemente (110), en Israel se volvieron a abrir los colegios, pero se tuvieron que cerrar muchos a raíz de brotes, y en Reino Unido el gobierno tuvo que abortar el proyecto de volver a abrir los colegios antes del verano por no ser realista respecto a los recursos necesarios para hacerlo de manera segura. No todos los investigadores coinciden que los niños propaguen COVID-19 menos que los adultos. Prueba es el debate sobre la carga viral anteriormente descrito. Estas nuevas informaciones permiten ahora revisar la decisión de cerrar los colegios con mayor conocimiento de causa, pudiendo evaluar la relación entre beneficios sanitarios y costes sociales. Este tema está muy bien discutido en el artículo de Tomás Pueyo "Coronavirus: prevenir la siembra y la propagación" (traducido al castellano por Antonio Figueras) (111) del que recomendamos su lectura.

2.4.4. Beneficios y riesgos en la educación presencial

Las medidas que se han tomado para reducir el riesgo de contagio en los niños, en particular el cierre de los colegios, han sido objeto de un debate animado en todos los países donde se han implementado, y la sociedad española no ha sido excepción. Este debate se ha reflejado también en la plataforma Salud Global del CSIC, y se reporta a continuación.

Cerrar los colegios no parece haber tenido un efecto mensurable sobre el número de casos de COVID-19 entre los niños. Los niños no son un grupo de riesgo en COVID-19 y parece que tienen un papel menos importante en su transmisión, aunque son necesarios una vigilancia más activa y estudios dirigidos a investigar la transmisión del virus en los colegios y en casa. El efecto negativo de cerrar los colegios se tiene que evaluar respecto a los posibles efectos positivos que puede tener para mitigar la pandemia.”

2.4.4.1. El cierre de los colegios tiene grandes costes, sobre todo sociales

El cierre de los colegios comporta altos costes sociales, comenzando por los déficits en la formación de los niños y, a raíz de estos, el agrandamiento de las desigualdades entre niños cuyas familias y colegios puedan permitirse la educación a distancia y niños que no tienen esta posibilidad. También puede comportar posibles consecuencias negativas sobre la socialización y la salud mental de los niños, incluyendo un aumento substancial del número de horas en interiores usando pantallas. De hecho el uso de pantallas (112) no es recomendable en menores de 5 años lo que dificulta la enseñanza a distancia en los niños de infantil.

Desde el punto de vista de los padres, el cierre de los colegios ha comportado problemas de conciliación laboral y ha incrementado la desigualdad de género, dado que la mayor carga que deriva del cierre de los colegios suele recaer más frecuentemente sobre las mujeres. Por ejemplo, se ha observado (113) que las científicas mujeres han participado a la elaboración de

(110) Coughlan, S. *Coronavirus: Plan dropped for all primary pupils back in school*. BBC News. [Internet]. 9 June 2020. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/education-52969679>

(111) Figueras, A. *Coronavirus: prevenir la siembra y la propagación*. Medium. [Internet]. 13 de Mayo 2020. Disponible en: <https://medium.com/tomas-pueyo/coronavirus-prevenir-la-siembra-y-la-propagaci%C3%B3n-b2427ce0898>

(112) American Academy of Pediatrics. Media and Young Minds. *Pediatrics*. November 2016, 138 (5) e20162591; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2591>

(113) Zimmer, K. *Gender Gap in Research Output Widens During Pandemic*. The Scientist. [Internet]. 25 June 2020. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/gender-gap-in-research-output-widens-during-pandemic-67665>

artículos sobre la pandemia menos activamente de lo que hubiera sido esperable, lo cual se ha atribuido al incremento de sus tareas de cuidado de los niños.

El cierre de los colegios también puede tener consecuencias sanitarias adversas para los familiares de apoyo, que comúnmente son abuelos de alta edad. En nuestra cultura es frecuente que sean los abuelos quienes se encarguen de los niños si los colegios están cerrados, pero las personas mayores son justamente aquellas que necesitan más protección. Un cierre prolongado de los colegios sin un confinamiento estricto podría provocar un aumento del contacto con el virus de la población de mayor edad. Es difícil evaluar este impacto, pero probablemente su magnitud sea menor que si se permite la apertura de los colegios.

2.4.4.2. Riesgos de la apertura de los colegios, no sólo un problema para los niños

El riesgo en niños depende de la edad

A pesar de estas dificultades, los nuevos conocimientos sugieren que la vuelta controlada a las actividades escolares puede tener una relación positiva entre beneficios y costes, en particular en la franja de edad hasta los 10 años, pero con precauciones importantes: el riesgo cero no existe y dependiendo de la situación epidemiológica se pueden dar brotes.

Es muy difícil conseguir que los niños pequeños usen mascarilla, y su uso no está recomendado por debajo de los dos años. Sin embargo, los niños hasta seis años tienen una probabilidad de infectarse que se puede estimar en un tercio de la de los adultos según los datos serológicos, y también una baja probabilidad de transmitir el virus. Si el factor de transmisión del virus R_0 se estima entre dos y tres en los adultos, y si la tasa de infección de los niños reflejara únicamente su propensión a infectarse, para niños de cinco años o menos podríamos estimar que R_0 sea menor de uno, lo cual significaría que la probabilidad de brotes es baja aún en ausencia de medidas de contención tales como las mascarillas -- que, por supuesto, seguirían siendo recomendables cuando sea posible. Para esta clase de edad habría que vigilar sobre la aparición del síndrome inflamatorio multisistémico, cuya manifestación más clara es la persistente, y que es necesario reconocer a tiempo para poder curar eficazmente.

De manera parecida, para los niños de primaria entre los seis y los diez años el riesgo de reabrir las clases seguiría siendo reducido, y habría grandes beneficios en términos de aprendizaje, conciliación familiar y desarrollo emocional. Para esta clase de edad habría que imponer el uso de mascarilla e intentar reducir los riesgos asociados a los comedores. En cambio, la sugerencia de reducir las clases de 25 a 20 alumnos, en nuestra opinión, determinaría una reducción pequeña del riesgo comparada con los problemas organizativos y emocionales que determinaría.

Sin embargo, los jóvenes por encima de los 20 años tienen una propensión a infectarse similar a la de los adultos, una alta propensión a hacerlo de forma asintomática y más difícil de controlar, frecuentan clases con muchos participantes y alta probabilidad de contagio, y no causan problemas de conciliación familiar si frecuentan clases en remoto, aunque la disminución de los contactos sociales en una etapa de maduración importante puede tener un coste afectivo y psicológico. En este caso, la relación coste-beneficios parece sugerir que sería conveniente seguir con cursos universitarios no presenciales, que en el periodo del confinamiento han dado buenos resultados. Asimismo, sería necesario ayudar a las familias más desfavorecidas para adquirir equipamiento informático. Consideraciones parecidas probablemente valgan para estudiantes de bachillerato de más de 16 años.

En la franja de edad intermedia, entre 10 y 16 años (los dos últimos años de primaria y el instituto), la situación no está tan clara. Los riesgos de infección son comparables con aquellos de los adultos, aunque un poco menores, pero estos niños en general no son todavía autosuficientes, y cerrar su colegio puede generar problemas tanto de conciliación familiar como de aprendizaje, y también de naturaleza psicológica en una edad difícil como es la adolescencia. Quizás en este caso sería conveniente reabrir los colegios con medidas adicionales respecto a los niños de menos de 10 años, como reducir el tamaño de las clases aumentando el número de profesores o alternar entre clases presenciales y en remoto e introducir la obligación de usar las mascarillas durante las clases.

Riesgos de contagios mediados por niños asintomáticos

Como hemos dicho arriba, los niños menores de 10 años tienen menor incidencia de la enfermedad e infecciones de menor gravedad que los niños mayores, por lo cual la apertura de sus colegios parece tener más beneficios que riesgos. Sin embargo, la menor gravedad de sus infecciones no descarta que los niños transmitan el virus de manera no significativa.

Un estudio (22) que realizó el seguimiento de 37 personas asintomáticas positivas a la PCR mostró que tenían niveles detectables del virus durante más tiempo que aquellos que tenían síntomas. Por lo tanto, es posible que las personas asintomáticas sean incluso más contagiosas que las que tienen síntomas. También sabemos que las personas pre-sintomáticas, en los primeros días después de la infección con Sars-CoV-2, también son altamente contagiosas (114).

Riesgos de propagación en la red de clases de hermanos

Por lo menos la mitad de los niños españoles tienen hermanos. Este hecho implica que un virus que entre en una clase con 20 niños pueda propagarse hasta a 10 clases más a través de sus hermanos si no se identifica y se contiene a tiempo, tal y como ha subrayado un estudio de la Universidad de Granada del cual se ha hecho eco la prensa. Por esto la detección precoz de las infecciones y el trazado de los contactos sigue jugando un papel esencial, y hay que estudiar cómo se puede acelerar la identificación de los contactos creando bases de datos que permitan reconstruir la red de relaciones familiares.

Riesgos para los trabajadores del sector de la educación

Los trabajadores en el sector de la educación pueden estar en mayor riesgo de infección estando a contacto con un gran número de niños que no usan mascarilla en un espacio cerrado. Se ha reportado la muerte de profesores en varios países que no cerraron los colegios, aunque el número de afectados ha sido pequeño. El riesgo es particularmente elevado para profesores de más de 60 años. Consideramos importante que se prevean medidas especiales de protección para personas mayores de edad con profesiones a fuerte riesgo de contagio, no sólo profesores sino también personal sanitario, de los servicios de transporte, de limpieza, de vigilancia, personal de caja de supermercados y de grandes superficies, trabajadores de la industria alimentaria que tengan que ejercer su trabajo en celdas frigoríficas estancas... para indicar los casos que más vienen a la mente. Para esta tipología de trabajadores creemos que es necesario prever ayudas para que puedan coger una baja médica hasta que exista una vacuna, y ser

(114) Cheng, H., Jian, S., Liu, D. et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* Published online May 01, 2020. [doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020)

substituidos por trabajadores jóvenes, e implementar medidas de seguridad más estrictas en estos trabajos.

2.4.4.2. Riesgos cuando empiece la temporada de infecciones respiratorias

Es relevante señalar que otoño y principios de invierno suele ser las temporadas donde otras enfermedades respiratorias como la gripe son más habituales. Esto supone un reto ya que estas enfermedades tienen una alta incidencia en niños, pero los estudios sobre COVID-19 hasta el momento se basan en estudios donde este efecto era prácticamente despreciable. En el nuevo año, por lo tanto, existirá un riesgo de co-infección del que no conocemos mucho (115). Por ejemplo, el siguiente artículo de Lancet estima que 50% de los pacientes (sin diferenciar por edad) con COVID-19 que perecieron tenían una infección bacteriana secundaria (116).

Además, la circulación de otros virus y bacterias hará especialmente difícil tener un sistema de alarma para detección temprana de casos de COVID-19 y así detener su propagación. Esta nueva enfermedad presenta una sintomatología muy variada y aún no bastante documentada para poder distinguirla de otras enfermedades infecciosas. Por lo tanto, es crucial más investigación en este campo y preparar cuanto antes protocolos para determinar qué síntomas son determinantes para hacer pruebas PCR de COVID-19 a un niño. Esto además ayudará a evitar un colapso del sistema sanitario en pediatría tan habitual en los dos primeros trimestres del año académico.

Por estas razones, es muy aconsejable que tanto los niños como el personal escolar se vacunen contra la gripe.

2.4.4.3. Cómo abrir los colegios con la máxima seguridad

En la actualidad, el debate se ha movido de la pregunta si abrir o no los colegios a la pregunta de cómo hacerlo con seguridad, lo cual ha sido el tema de interesantes artículos entre los cuales señalamos “Cómo reabrir las escuelas con seguridad” (117), que ha sido traducido por Antonio Figueras a partir de “School openings across globe suggest ways to keep coronavirus at bay, despite outbreaks” (118) y “School Superintendents Confront COVID-19—There Are No Good Options for Next Year” (119).

(115) Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D., O'Grady, J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe*. 2020;1(1):e11. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)

(116) Zhou, F., Yu, T., Du, R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

(117) Figueras, A. *Coronavirus. Niños. Escuelas. ¿Qué se sabe? ¿Cómo reabrir las con seguridad?* 8 de Julio de 2020. Madri+d. [Internet Blog]. Disponible en: http://www.madrimasd.org/blogs/ciencia_marina/2020/07/08/136801

(118) Couzin-Frankel, J., Vogel, G., Weiland, M. *School openings across globe suggest ways to keep coronavirus at bay, despite outbreaks*. AAAS Science. [Internet]. 7 July 2020. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/school-openings-across-globe-suggest-ways-keep-coronavirus-bay-despite-outbreaks>

(119) Rubin, R. School Superintendents Confront COVID-19—“There Are No Good Options for Next Year”. *JAMA*. Published online July 09, 2020. [doi:10.1001/jama.2020.12575](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12575)

Indicamos a continuación los puntos prácticos que, en nuestra opinión, revisten la mayor importancia.

- Es crucial que las familias se comprometan a no llevar niños a los colegios si sospechan que puedan estar infectados (muchos síntomas pueden ser compatibles con infecciones respiratorias habituales, pero de momento se desconoce si las posibles co-infecciones con SARS-CoV-2 pueden agravar el curso de esta o las otras enfermedades). Estamos en una situación de emergencia.
- Hay que prever un buen sistema de detección temprana de la enfermedad con medidas de temperatura (aunque en un alto porcentaje la infección se da sin fiebre) y vigilancia de otros síntomas
- Reducir la posibilidad de confusión con la gripe y los riesgos de la co-infección fomentando la vacunación antigripal
- Prever un buen sistema de trazado de contacto con bases de datos de las clases que están en contacto a través de hermanos
- Garantizar una buena ventilación de las aulas. Se ha demostrado que esta es fundamental para reducir la propagación del virus en ambientes cerrados. Y si es posible hacer la mayor cantidad de actividades al aire libre
- Implementar el uso de mascarilla tanto cuanto sea posible, incluso en niños de escuela primaria
- Reducir al máximo los contactos entre niños de clases diferentes y también entre profesores, por ejemplo consumir las comidas en el aula con un servicio de limpieza incrementado, establecer el obbligo de mascarilla por lo menos al salir del aula, establecer turnos para el uso de los patios (por otro lado estar al aire libre es sin duda beneficioso), eliminar o reorganizar las actividades extraescolares en las cuales se mezclan niños de clases distintas, favorecer que haya reuniones virtuales entre profesores...
- Permitir las bajas médicas de profesores y personal escolar de edad avanzada, o permitir que se dediquen a actividades con menor riesgo de contagio
- En general, evitar tanto como sea posible el contacto de niños y jóvenes con personas en riesgo (ancianos y enfermos de patologías crónicas) también fuera de las aulas.
- Prever medidas diferentes según la edad de los niños, teniendo en cuenta que la capacidad de transmitir el virus parece aumentar con la edad de forma marcada.
- Reducir el tamaño de las clases, en particular las de niños más mayores que propagan más el virus, o alternar entre clases presenciales y virtuales.

Como las medidas de seguridad tienen un coste económico, es necesario que haya una mayor inversión para que se puedan implementar. Por ejemplo, en los colegios los comedores representan el lugar más peligroso porque coinciden muchos alumnos y no pueden llevar mascarilla. Sería oportuno encontrar soluciones alternativas, como el consumo de las comidas en las clases, pero para esto hace falta incrementar el personal auxiliar. Asimismo, para reducir el número de alumnos por clase hace falta aumentar el número de profesores. Y para implementar modalidades de estudio en remoto son necesarias ayudas para las familias que no poseen los equipamientos informáticos mínimos.

2.5. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD. FACTORES DE RIESGO. NUEVOS SÍNTOMAS Y SECUELAS

Autor: Vicente Rubio

2.5.1. Conviviendo con el virus en la Fase 2 de la pandemia: ¿por qué prevenir el contagio, y cómo hacerlo?

La enfermedad del COVID-19 nos ha cogido por sorpresa. Algo que al principio alguien dijo que se parecía a una gripe grave, pero que ha sido mucho más, y que se inició a miles de kilómetros, se propagó como el fuego en la pólvora, bloqueó nuestros hospitales, mató a nuestros ancianos y a los que no lo son tanto, hizo pasar una enfermedad muy difícil a muchos de edad mediana, matando también a algunos de ellos, y dejó con frecuencia secuelas a veces graves o molestas a muchos de los que lo contrajeron y sobrevivieron. Aunque su gravedad aumenta con la edad, incluso algunos niños que lo contrajeron murieron o estuvieron muy enfermos, y los de cualquier edad con situaciones en que se afectan las defensas y la inmunidad, incluidos los pacientes en tratamiento para otras enfermedades como la leucemia y otros cánceres hubieron de tomar mayores precauciones dada su especial susceptibilidad. Para tratar de pararlo hubo que tomar medidas excepcionales de verdadero encarcelamiento de la población en sus propios domicilios, parar en alto grado la actividad laboral, abolir los desplazamientos y el turismo, cerrar las escuelas y suprimir las reuniones. Los cines, teatros y parques cerraron, y no pudimos hacer frente al hecho de que muchos ancianos confinados en residencias por su soledad, desvalimiento, dependencia o demencia, fueran víctimas sobre las que la enfermedad se cebó particularmente. Si tomamos como indicador el exceso de fallecimientos con respecto a otros años que reflejan los registros civiles, parece que por ahora llevamos ya un exceso de fallecimientos de unos 45000, nada menos que un 11% más de fallecidos que en 2019. ¡Y solo ha pasado medio año! Como el virus sigue ahí (aunque manifestándose mucho menos gracias a los efectos del confinamiento) y hemos relajado las medidas de contención, si volviéramos a tener otro pico similar, que, acordémonos, solo ha tenido una duración de unos tres meses, ¡podríamos acabar teniendo un 20% más de muertos que el año pasado! Así, es esencial que evitemos un brote como el que hemos sufrido ya, lo que se denomina un segundo pico.

Otra víctima del COVID-19 ha sido nuestra economía. España produce al año una cantidad de riqueza (algo llamado técnicamente Producto Interior Bruto) de algo más de un millón de millones de euros. El Estado en cualquiera de sus manifestaciones (Gobierno, Comunidades Autónomas, Ayuntamientos, otros Poderes Públicos) recauda alrededor de la mitad de esa cantidad. Con esa recaudación trata de hacer su trabajo, en forma de inversiones (carreteras, escuelas, institutos, hospitales y centros de salud etc), sueldos de sus empleados (sanitarios, profesores, policías, fuerzas armadas, otros funcionarios, cargos, etc.), pago de jubilaciones y prestaciones no contributivas (a personas en riesgo de pobreza o desfavorecidas, incluido el nuevo salario social), adquiere productos (medicamentos, mascarillas, material escolar, etc), gestiona el patrimonio público (puertos, aeropuertos, edificios públicos) y da subvenciones a actividades de interés público como la investigación científica o la producción de arte. Si su recaudación se queda corta tiene que pedir créditos para poder pagar. Ya hemos acumulado a lo largo de los años una deuda pública de alrededor de todo lo que producimos en un año. Como toda deuda, la nuestra hay que pagarla con intereses, y esos intereses se comen alrededor del 10% de todo el presupuesto del Estado. Por tanto, es clave que produzcamos mucha riqueza para que nos endeudemos menos y para que los particulares que no cobran directamente del Estado tengan dinero para vivir. Pero la COVID-19 ha matado completamente el turismo, que

contribuye el 15% de la riqueza nacional, y ha dado un duro golpe a la hostelería (bares, restaurantes) que contribuyen no menos de otro 5%. Como el confinamiento ha disminuído las compras de todos los productos, las empresas han bajado su producción, lo que ha resultado en pérdidas de actividad de los trabajadores, con un enorme número de ellos en los famosos ERTES que requieren del apoyo público para su mantenimiento, y con un aumento de parados de un tercio de los que ya había. Globalmente las estimaciones hablan de una caída de la producción de riqueza nacional de entre el 0.6 % y el 4.5% para todo 2020, es decir, de unos 6.000 a 50.000 millones de euros. Por eso estamos discutiendo con la Unión Europea sobre cómo pueden ayudarnos, deseablemente como subvenciones, pero, comprensiblemente, algunos de nuestros socios europeos apoyan más los créditos, algo solo asumible para 6.000 millones, pero no para 50.000 millones de euros.

Así, tanto por razones médicas como económicas y sociales, no deberíamos permitirnos un nuevo pico de infección por COVID-19 como el que hemos tenido ya. Por otro lado, para evitar otro gran pico, tampoco podemos aceptar un nuevo confinamiento generalizado, por su impacto sobre las personas, sobre su psicología, sobre las actividades normales de formación y médicas, sobre la actividad comercial y sobre la riqueza nacional. Así, hemos de discutir qué alternativas tenemos y qué vías de actuación podemos poner en marcha que tengan eficacia para salir al paso de ese segundo pico. Pero el coronavirus SARS2 está entre nosotros poco tiempo, no sabemos mucho de él, y por tanto es importante usar toda evidencia de que dispongamos para tratar de cortarle el paso. Para contribuir a ese objetivo, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, un organismo de investigación con actividad en casi cualquier ámbito de la actividad humana y con implantación en prácticamente todas las Comunidades Autónomas, ha generado una plataforma a la que ha denominado Plataforma CSIC de Salud Global, para tratar de dar respuestas basadas en los conocimientos de que disponemos en particular en los dominios en que el personal del CSIC es experto. A partir de ahora publicaremos las conclusiones de nuestros debates y opiniones en forma de resúmenes temáticos, de los que el primero de ellos, sobre transmisión del virus, acompaña a esta Introducción general.

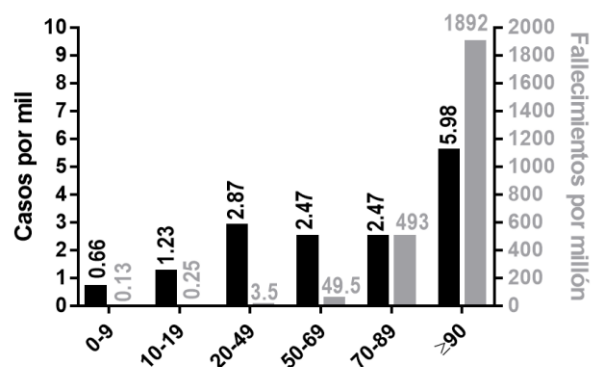
Avanzando la conclusión principal de nuestros debates, para prevenir un nuevo gran pico es clave la participación de toda la sociedad, y en particular de las personas de menos de 50 años, incluidos los niños y adolescentes, a pesar de que la sintomatología suele ser menos grave y puede ser inexistente en esos grupos de edad. Los menores de 30 años podrían ser transmisores importantes en nuestro país, dada su movilidad, sus características interacciones en grupo, que incluyen tanto las educativas (aulas) como las de ocio (deporte grupal, ocio en grupo, botellones, discotecas, espectáculos), a la vez que interaccionan con personas de toda edad, como es el caso de sus padres, tíos y abuelos. A falta de una vacuna efectiva, de unos antivirales que bloqueen el acceso del virus a nuestras células o que impidan su replicación en nuestro organismo, o de una medicación sintomática que sea eficaz en bloquear de forma segura las respuestas excesivas de nuestro organismo a la infección viral, nuestra vía principal de actuación ha de ser luchar contra el contagio. Conseguir un bajo contagio requiere sacar el virus de la circulación entre nosotros, que equivale a bajar su capacidad de pasar de persona a persona mediante distanciamiento entre personas, mediante la modificación de nuestros hábitos sociales, mediante el uso apropiado de dispositivos que lo bloqueen en origen (nariz y boca principalmente), es decir mediante mascarillas efectivas y frecuente lavado de manos, así como identificar pronto a los infectados para confinarlos y aislarlos durante el tiempo en que son contagiosos. Son medidas molestas, pero necesarias. El no adoptarlas supondrá más dolor, más muerte y menor riqueza para todos. Así que, por tu propio interés, es urgente que mantengas el hábito social del distanciamiento hasta que tengamos éxito con medidas preventivas como una

vacuna efectiva. En este sentido, el CSIC está haciendo un gran esfuerzo para dar una oportunidad a las tres vacunas en desarrollo dentro de esta institución. ¡Ojalá que tengamos éxito! Pero, hasta entonces, cambiemos nuestros hábitos sociales.

2.5.2. Incidencia y gravedad de la enfermedad. Influencia de la edad y el sexo

La capacidad de infectarse por el virus de la COVID-19 no parece distinguir por edades, excepto posiblemente para la población de menos de 20 años, que parece infectarse menos (*véase sección 2.4*), y quizá para los extremadamente ancianos (>90 años), que quizá se infecten más (Datos para Alemania en la figura, barras negras, según el Robert Koch Institute).

Casos (■) y muertes (■) por COVID19, para Alemania, cumulativos hasta 17/07/2020, por grupos de edad (años).

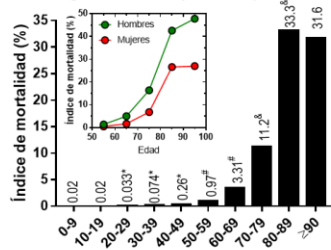


Datos totales del Robert Koch Institute para cada grupo de edad, divididos por la población (en miles o millones, según se indica) total de ese mismo grupo de edad

Posiblemente los muy ancianos se infecten más por la mayor frecuencia de institucionalización en residencias. Frente a la similar frecuencia de infección para todas las edades entre los 20 y los 89 años, la mortalidad (en barras grises en la figura anterior, dada en valor relativo por millón de personas en cada grupo de edad) aumenta muy fuertemente con la edad, con valores unas 10.000 veces mayores cuando se comparan los grupos extremos de edad (≥ 90 años frente a < 10 años). Si esta gran diferencia se corrige para la diferencia de frecuencia de contagio entre ambos grupos extremos, todavía los muy ancianos fallecen con una frecuencia 1000 veces mayor que los niños. Los datos del bien documentado ejemplo alemán casan con los resultados de un trabajo del comienzo de la pandemia basado en datos del pico chino (116) en el que se establecía que el mayor factor de riesgo vital (riesgo de morir) para el COVID19 era la edad, con un aumento de un 10% por año a partir de alcanzar la edad adulta, lo que puede expresarse por la relación: $RVR^{N/20} = 1.1^{(\text{edad en años}-20)}$; en la que $RVR^{N/20}$ es el riesgo vital relativo respecto a los 20 años de edad.

El efecto de la edad es también muy patente cuando se representa el índice de mortalidad ("death rate" en inglés). Este índice tiene un alto sentido práctico, ya que establece el porcentaje de los pacientes que fallecen para cada grupo de edad, es decir, el riesgo de morir si se cae enfermo de COVID-19. Siguiendo con el ejemplo alemán, la figura muestra cómo este riesgo es muy próximo a cero para menores de 30 años; que solo muere 1 de cada mil enfermos de edades entre 30 y 39 años; 3 por cada mil en el grupo entre 40 y 49 años; subiendo al 1 % entre 50 y 59 años, 3% para personas de 60 a 69 años, 11 % en el decenio de 70 a 79 años, y falleciendo uno de cada tres enfermos cuando la edad de los mismos es igual o superior a los 80 años.

Índice de mortalidad para COVID-19 en Alemania hasta 17/07/2020, para los rangos de edad (en años) indicados



El índice de mortalidad es la razón entre los fallecidos y los casos totales en cada grupo de edad, multiplicada por 100. Número de muertos dados por decenio por el Robert Koch Institute, RCI. El RCI da el número de casos para los rangos de edad, en años, 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, >90. El * indica que el número total de casos por decenio se ha estimado por distribución proporcional de los casos para el rango de 20-49 años de acuerdo con la población existente para cada decenio de edad.

y & Indican lo mismo para los rangos 50-69 años y 70-89 años, respectivamente

Un factor adicional a tener muy en cuenta es el sexo. El pronóstico de la enfermedad es bastante peor en hombres que en mujeres. Mientras que la frecuencia de casos para cada sexo es similar por cada 1000 personas de uno u otro sexo la mortalidad (definida por millón de personas del mismo sexo) es para las mujeres, para todas las edades, aproximadamente la mitad de la masculina (se muestran en la figura los datos para Alemania por su particular fiabilidad).

Tomado de Ravi et al. (2020) (120)

Aunque la diferencia en mortalidad entre hombres y mujeres es poco relevante para los grupos de edad en los que el índice de mortalidad es muy bajo, sí tiene gran importancia práctica en términos de riesgo de muerte para edades por encima de los 50 años (ver figura de índice de mortalidad, inserto coloreado, datos para Alemania), hasta el punto de que el riesgo de fallecer de un paciente varón se acerca al 20% entre los 70 y 79 años, es mayor del 40% en el decenio siguiente, y se aproxima al 50% a partir de los 90 años. Existen una serie de diferencias que vemos entre hombres y mujeres que podrían relacionarse con una diferencia en la capacidad de transmitir. Los hombres mayores de 60-65 desarrollan mayor tendencia a la inflamación mientras que las mujeres mantenemos más la respuesta específica. Así que la infección por el coronavirus en los hombres es llover sobre mojado, o sea, transcurre con más patología (121).

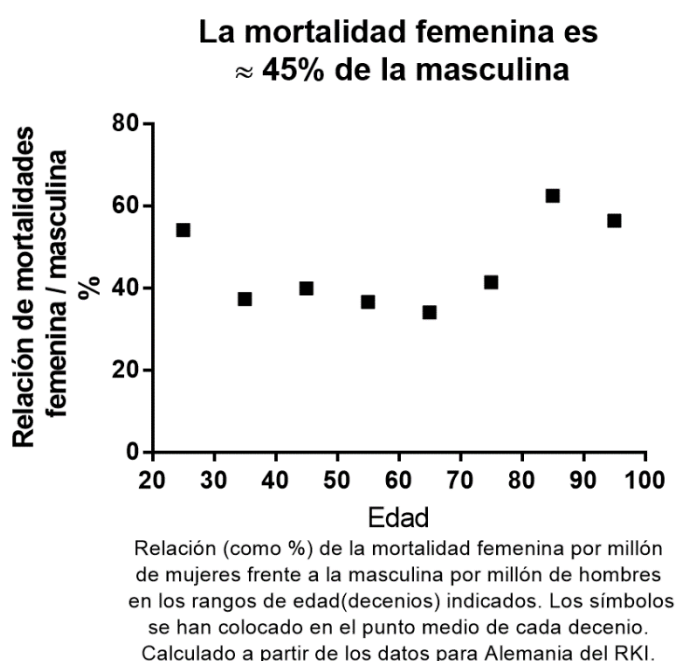
Como consecuencias prácticas, es crucial que las personas con edades de 70 o más años, particularmente los hombres, tomen en consideración el fuerte riesgo que debe suponerles el infectarse con el SARS-2, y por tanto deben minimizar en todo momento el contacto social para sortear el contagio, adoptando políticas de interacción social distintas a las de grupos de edad más jóvenes. Precisamente es la selectividad de la alta mortalidad para las personas ancianas la que marca como población de riesgo a aquellos con más de 60 años de edad.

(120) Ravi, S., Kapoor, M. *COVID-19 trends from Germany show different impacts by gender and age*. Brookings. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.brookings.edu/blog/techtank/2020/05/01/covid-19-trends-from-germany-show-different-impacts-by-gender-and-age/>

(121) Márquez, E.J., Chung, C., Marches, R. et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nat Commun*. 2020;11, 751. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14396-9>

Precisamente por las diferencias en mortalidad por edad, se ha sugerido tratar de alcanzar la inmunidad de rebaño (al menos 60% de la población debe haber pasado la infección, con o sin síntomas) exponiendo al contagio a la población joven. Sin embargo, las cifras esperadas de fallecidos, para los índices de mortalidad reflejados aquí para Alemania (supuestamente más bajos que los de España) serían inaceptables incluso para la población pediátrica para ese grado de extensión de la infección en un lapso corto de tiempo.

Desconocemos las razones para el espectacular aumento del índice de mortalidad para COVID-19 con la edad, habiéndose especulado sobre la influencia de cambios con la edad en los niveles de la proteína ACE2 receptora del virus o de su forma soluble, o diferencias con la edad en el sistema inmune que favorecerían en la ancianidad la reacción inflamatoria exagerada que está en la base de la tormenta de citoquinas causante frecuente del fallecimiento entre los pacientes con COVID-19. Razones similares se han propuesto para el mejor pronóstico femenino, en particular la existencia de una respuesta inmunitaria más robusta en las mujeres, aunque también se ha propuesto una menor incidencia en ese sexo de factores de riesgo derivados del estilo de vida. Sin embargo, es comprensible que con el escaso tiempo transcurrido desde el comienzo de la pandemia todavía carezcamos de una respuesta definitiva y sólida para las razones de esas diferencias por edad y sexo.



2.5.3. Otros factores de riesgo

Además de la edad y del sexo masculino, desde el comienzo de la pandemia, en su fase china, se identificaron lo que se llamaron co-morbilidades (presencia de otras enfermedades) que favorecen la gravedad y el riesgo vital. Quizá la revisión más reciente de estas co-morbilidades la ha hecho el CDC norteamericano, siendo del pasado 17 de julio, sobre la base de toda la evidencia existente (122).

(122) *People with Certain Medical Conditions*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

El CDC diferencia entre co-morbilidades para las que existe evidencia robusta de que aumentan el riesgo de que los adultos tengan una presentación grave del COVID-19, y otras para las que el aumento del riesgo es probable pero no seguro.

Las consideradas como riesgos para el adulto bien fundamentados en las evidencias existentes incluyen:

- Cáncer (enfermedad activa; no sabemos si el haber tenido un cáncer ya superado aumenta el riesgo)
- Cardiopatías importantes. Incluyen la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria, la hipertensión pulmonar y las cardiomiopatías (enfermedades primarias del músculo cardíaco)
- Enfermedad renal crónica (cualquier grado de enfermedad renal crónica aumenta el riesgo)
- EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incluye el enfisema y la bronquitis crónica)
- Inmunosupresión inducida médicamente postransplante de órganos sólidos
- Obesidad (índice de masa corporal, IMC, mayor o igual a 30)
- Diabetes tipo 2 (la diabetes del adulto; con frecuencia es uno de los componentes del síndrome metabólico, que incluye también la hipertensión arterial y la obesidad)
- Anemia falciforme (de escaso interés en España, por su rareza).

La presencia en una persona de varios de los factores de riesgo anteriores tiene un efecto sumatorio, de modo que el riesgo de gravedad en caso de infección por COVID19 aumenta cuando se dan varias co-morbilidades.

En cuanto a posibles factores de riesgo de evidencia menos segura, el CDC lista los siguientes:

- Asma (moderado a grave). Este factor de riesgo ha sido disputado por la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (123) sobre la base de lo endeble de la evidencia publicada, y de que entre los fallecidos por el COVID19 en Nueva York, los asmáticos estaban infra-representados, sugiriendo un efecto protector bien del asma, bien de su tratamiento.
- Enfermedad cerebrovascular (afectación de los vasos sanguíneos del cerebro, principalmente infarto cerebral)
- Diabetes tipo 1 (infantil, juvenil) y del embarazo
- Embarazo. Posiblemente pone en mayor riesgo a la embarazada, a la vez que parece aumentar el riesgo de resultados desfavorables del embarazo, como la prematuridad.
- Fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis quística.

(123) Moore, A. *El COVID-19 y el Asma: qué deben saber los pacientes (COVID-19 and Asthma: What patients need to know)*. American Academy of Allergy, Asthma & immunology (AAAAI). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/SP-COVID-asthma>

- Hipertensión arterial. Considerada al principio de la pandemia como un fuerte factor de riesgo, actualmente su contribución es menos segura, habiéndose propuesto que es la hipertensión no controlada la que puede constituir un factor de riesgo (124).
- Inmunidad debilitada: inmunodeficiencias primarias, la debida al SIDA, las inducidas en el trasplante de médula o por toma crónica de corticoides o de otras medicaciones inmunosupresoras.
- Fumar. No existe evidencia de si aumenta el riesgo de contagio, pero sí parece aumentar el riesgo de una presentación grave (125).
- Enfermedad hepática crónica, principalmente cirrosis
- Patologías neurológicas como las demencias
- Hemoglobinopatías (anemias de causa genética, como la talasemia o anemia mediterránea)
- En niños, cualquiera de las co-morbilidades que agravan la COVID19 en los adultos (por ejemplo, la obesidad) podrían agravarla también. Igualmente podrían hacerlo las enfermedades neurológicas, genéticas o metabólicas, así como las cardiopatías congénitas. Sin embargo, desconocemos qué predispone al desarrollo en los mismos del síndrome multisistémico inflamatorio descrito recientemente (doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6) como una complicación infantil rara pero grave del COVID19.

Por brevedad no entraremos en las posibles razones por las que cada uno de estos factores pueden contribuir al riesgo. Baste recordar que el COVID-19 tiene como elementos importantes en su patogenia y en la resistencia al virus, entre otros (126): 1) el sistema inmune, importante para montar una respuesta de resistencia; 2) la función pulmonar disminuida; 3) la coagulación intravascular diseminada o una coagulopatía posiblemente resultante de un síndrome antifosfolípido; 4) el fallo frecuente de la función renal; 5) las alteraciones en la función cardíaca; 6) la respuesta inflamatoria exacerbada que a nivel pulmonar puede llevar al síndrome de distrés respiratorio, y al nivel multisistémico al fallo multiorgánico. Por tanto, es previsible que co-morbilidades que afectan algunos de estos elementos pueden sumarse al impacto negativo de la infección viral, influyendo de forma notable en el complejo campo de fuerzas que puede hacer de la COVID-19 desde una enfermedad trivial o incluso un cuadro asintomático a una enfermedad terrible con terminación fatal. Puede entenderse también por qué la edad, que particularmente en la senectud reduce la reserva funcional y resiliencia de la mayoría de sistemas del organismo y tiene un fuerte impacto en el sistema inmune, asociándose además con un gran aumento de los procesos inmunoagresivos (127), impacta también muy negativamente en el desenlace del COVID-19.

(124) Marshall, W.F. *COVID-19 y presión arterial alta: ¿estoy a riesgo?*. Mayo Clinic. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/coronavirus-high-blood-pressure/faq-20487663>

(125) *Smoking and COVID-19*. World Health Organization. Scientific Brief. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19>

(126) Lin, L., Lu, L., Cao, W., Li, T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>

(127) López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>

2.5.4. Nuevos hallazgos clínicos y secuelas de la COVID-19

Es ya bien sabido cómo el conocimiento de la clínica de esta enfermedad ha ido evolucionando desde su percepción inicial como una enfermedad respiratoria de vías altas que podía complicarse con un cuadro neumónico de tipo intersticial, a la evidencia de un grave síndrome de distrés respiratorio con notable resistencia a la oxigenación de la sangre y a la descarga del anhídrido carbónico, para luego ser evidente la existencia en los casos más graves de una tormenta de citoquinas que propiciaba un fallo renal, luego cardíaco, y finalmente multiorgánico generalizado, con evidencias de un fortísimo estado proinflamatorio y febril de difícil control. A la evidencia inicial de elevaciones del D-dímero ha seguido evidencia necrótica y clínica de la importancia de la coagulación intravascular y del shock terminal.

El cambio en la percepción clínica está haciendo variar las formas de abordar la enfermedad, que originalmente se centraba en tratar de conseguir un efecto antiviral (algo que ha llevado a la introducción del remdesivir como único antiviral con cierta eficacia, y a los intentos terapéuticos con cloroquina, azitromizina e ivermectina), y ahora ha llevado el acento hacia la prevención y la lucha contra el estado protrombótico (heparina) y proinflamatorio (introducción de la dexametasona cuando hay que aplicar oxígeno o ventilación mecánica (128); ensayos en marcha con multitud de anti-linfoquinas y anti-quinasas proinflamatorias).

La atención al cuadro inicial ha llevado también a la introducción de síntomas prácticamente patognomónicos (es decir, identificadores de la enfermedad) de los que la pérdida súbita del olfato es el mejor ejemplo.

Además, han empezado a detectarse complicaciones en muchos órganos que no estaban vinculados a la descripción original del síndrome, por ejemplos los ictus (129), otras manifestaciones en el sistema nervioso, incluida la posibilidad (rara) de encefalitis (<https://www.encephalitis.info/covid-19-and-the-brain>), las manifestaciones cutáneas que en muchos casos reflejan pequeños coágulos terminales (130), o las manifestaciones oculares de la COVID-19, generalmente manifestadas como conjuntivitis e irritación ocular, que puede persistir bastante tiempo (131).

Finalmente empezamos a tomar conciencia de las numerosas secuelas de la enfermedad, algo que no habíamos podido hacer antes por el escaso tiempo transcurrido desde los primeros

(128) National Institutes of Health. *Corticosteroids*. [Internet]. NIH; 2020. (COVID-19 Treatment Guidelines). Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids>

(129) Trejo-Gabriel-Galán, J. M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología* 2020;35(5):318-322. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>

(130) Cebrian, W. *Scientific publications: the 5 manifestations of COVID-19 on the skin*. Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació I3PT. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.tauli.cat/en/institut/actualitat/divulgacio-cientifica/2020/05/publicacions-cientifiques-les-5-manifestacions-del-covid-19-a-la-pell/>

(131) Hu, K., Patel, J., Patel, B.C. *Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19)* [Updated 2020 Jun 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556093/>

casos. Quizá las más previsible son las pulmonares, principalmente fibrosis pulmonar (132), pero también posibles secuelas en otros órganos y tejidos, como las cardíacas (133), o las neurológicas, neuropsiquiátricas y cognitivas, que en su forma menor puede resultar en una anosmia permanente, pero pueden tener también efectos devastadores derivados de ictus y encefalitis.

Ya se ha mencionado con anterioridad el síndrome infantil multisistémico inflamatorio de los niños, que, aunque infrecuente, debe ser detectado y tratado enérgicamente para la evitación de efectos graves.

También recordar que, aunque el COVID-19 no parece afectar al feto, sí afecta a la embarazada, que presenta un cuadro más grave, y al embarazo, que puede ser más tormentoso y complicado, siendo la consecuencia principal la prematuridad (134).

2.6. GENÉTICA HUMANA Y OTROS FACTORES EN FASE DE ESTUDIO Y SU CONEXIÓN CON LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

Autoras: Anna Planas y Victoria Moreno

2.6.1. Factores genéticos humanos en el riesgo de la COVID-19

Parece evidente que existen diferencias individuales importantes en la susceptibilidad a los efectos patogénicos del COVID. Para todos los grupos de edad existen personas que permanecen asintomáticas tras infectarse, mientras que otras desarrollan la enfermedad pudiendo ser su sintomatología trivial, moderada, grave o incluso fatal, y el número de días en que se manifiesta clínicamente siendo variable según los individuos (135). Todo ello para pacientes sin comorbilidades o con similares co-morbilidades.

Aunque está por determinar la influencia de la variante del virus (el SARS2 tiene un índice modesto de variación genética) y de la influencia de la carga viral inicial de la infección (136) en la gravedad de la presentación, todo parece apuntar a la existencia de factores individuales de naturaleza genética que determinan las diferencias de gravedad en individuos diferentes del mismo sexo, edad y con similares comorbilidades.

(132) Sellarés, J. Respiratory sequelae of COVID-19 and diagnosis of post-COVID-19 complications. [Video]. barnaclínic Barcelona. 2020 Junio 9. [4:53 min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=v6g7oNn5-4E>

(133) Zachary, D.D., Dagher, C., Malette, K.M. et al. Cardiac sequelae of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical case series. *Eur. Heart J. Case Rep.*, 2020, ytaa179, <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa179>

(134) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Coronavirus infection and pregnancy*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>

(135) Cennimo, D.J. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>

(136) Heneghan, C., Brassey, J., Jefferson, T. *SARS-CoV-2 viral load and the severity of COVID-19*. Oxford COVID-19 Evidence Service Team, Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/sars-cov-2-viral-load-and-the-severity-of-covid-19/>

Numerosos proyectos están abordando el estudio de qué factores genéticos del huésped podrían impactar en la gravedad de la COVID-19. Al menos tres líneas de investigación podrían informar sobre la identificación de los genes candidatos relacionados con fenotipos COVID-19: 1) qué sabemos sobre el ciclo de vida microbiano, 2) qué sugieren las observaciones clínicas en los pacientes con respecto a las vías biológicas que probablemente se desencadenen, y 3) qué nos enseña la literatura sobre la genética del huésped en la infección que podría aplicarse a esta nueva infección.

Por ejemplo, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) actúa como receptor del virus del SARS-CoV-2 en la superficie celular uniéndose a la proteína S (Spike) viral, y se han descrito residuos de aminoácidos críticos en la interacción de unión (137,138). Dicha unión reduce los niveles de ACE2 potenciando la acción de la Angiotensina II (AngII) que puede dañar el tejido pulmonar. Se han desarrollado modelos moleculares que estiman que ciertas variantes en el gen ACE2 confieren diferencias en la interacción con la proteína S viral que podrían determinar una mayor resistencia a la infección (139). Existe un equilibrio entre ACE y ACE1, y se han descrito polimorfismos del gen de ACE1 que pueden modificar los niveles de ACE2. Así, se ha observado que la frecuencia del alelo D de ACE1 en la población se asocia a una mayor prevalencia de COVID-19 (140). Por tanto, variantes génicas relacionadas con ACE-2 podrían afectar la capacidad de infección y de transmisión viral.

Esta y otras observaciones sobre las interacciones huésped-patógeno dilucidarán variantes, genes y vías específicas que subyacen a la susceptibilidad y respuesta interindividuales a la COVID-19. Entre los genes y vías relacionados con COVID-19 podrían incluirse también genes que codifican otras proteínas que participan en la entrada del virus a las células (por ejemplo, TMPRSS2) (141). Entre las moléculas que se conoce que confieren susceptibilidad general a las infecciones destaca el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) implicado en la presentación de antígeno y que consta de miles de polimorfismos distintos (142). Estudios in silico sugieren que el sistema HLA está implicado en la susceptibilidad a la infección por SARS-

(137) Yan, R., Zhang, Y., Li, Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367:1444–1448. DOI: [10.1126/science.abb2762](https://doi.org/10.1126/science.abb2762)

(138) Shang, J., Ye, G., Shi, K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581, 221–224. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>

(139) Hussain, M., Jabeen, N., Raza, F. et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25832. <https://doi.org/10.1002/jmv>

(140) Delanghe, J.R., Speeckaert, M.M., De Buyzere M.L. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta*. 2020;505:192-193. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.031>

(141) Asselta, R., Paraboschi, E.M., Mantovani, A., Duga, S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging* (Albany NY). 2020; 12:10087-10098. <https://doi.org/10.18632/aging.103415>

(142) Tian, C., Hromatka, B.S., Kiefer, A.K. et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nat Commun*. 2017;8, 599. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00257-5>

CoV-2 (143, 144). Incluso se ha sugerido una posible relación entre HLA y la anosmia inducida por SARS-CoV-2 (145). Además, el sistema HLA puede condicionar la respuesta individual a vacunas peptídicas anti-SARS-CoV-2 basadas en epítomos con especificidad antigénica (146).

Actualmente ya se conocen diversas interacciones de proteínas virales con proteínas del huésped, particularmente proteínas implicadas en señalización en respuestas de inmunidad innata (147). Es previsible que la existencia de variabilidad en los genes implicados en dichas interacciones pudiera causar diferencias en la respuesta a la infección. Algunos de los pacientes con COVID-19 desarrollan una respuesta inflamatoria exacerbada e inapropiada que se manifiesta como lo que se ha denominado ‘tormenta’ de citoquinas capaz de dañar a los tejidos del organismo (148). Esta respuesta se asocia a niveles bajos de interferón de tipo I y de tipo III por lo que cabría esperar que deficiencias o alteraciones en la producción de estos interferones pudieran reducir la capacidad de defensa antiviral y aumentar la gravedad clínica de la infección (149). Además, se ha encontrado que el gen ACE2 está estimulado por interferón (150). También es probable que haya contribución de genes relacionados con vías de inflamación y respuesta inmunológica por ejemplo, la vía IL-6 (151) y los receptores reconocedores de patrones tipo Toll (TLRs), particularmente aquellos TLRs intracelulares que reconocen el RNA viral (152) dado que se han descrito polimorfismos que afectan la susceptibilidad a otras infecciones virales (153). Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han descubierto un locus genético en el cromosoma 3 que codifica genes de inmunidad innata y se ha asociado a gravedad de la

(143) Nguyen, A., David, J. K., Maden, S. K. et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol.* 2020;94(13):e00510-20. Published 2020 Jun 16. <https://doi.org/10.1128/JVI.00510-20>

(144) Campbell, K.M., Steiner, G., Wells, D.K., Ribas, A., Kalbasi A. Prediction of SARS-CoV-2 epitopes across 9360 HLA class I alleles. *BioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.016931>

(145) Debnath, M., Banerjee, M., Berk, M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes [published online ahead of print, 2020 Jun 11]. *FASEB J.* 2020;10.1096/fj.202001115R. <https://doi.org/10.1096/fj.202001115R>

(146) Bhattacharya, M., Sharma, A. R., Patra, P. et al. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): immunoinformatics approach. *J Med Virol.* 2020;92(6):618-631. <https://doi.org/10.1002/jmv.25736>

(147) Gordon, D.E., Jang, G.M., Bouhaddou, M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020;583, 459–468. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

(148) Pedersen, S.F., Ho, Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2202-2205. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>

(149) Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C. et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5), 1036–1045.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>

(150) Ziegler, C.G.K., Allon, S.J., Nyquist, S.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016-1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>

(151) Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y. et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature.* 2020;583, 437–440. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

(152) Li, H., Liu, L., Zhang, D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)

(153) Clifford, H.D., Yerkovich, S.T., Khoo, S. et al. Toll-like receptor 7 and 8 polymorphisms: associations with functional effects and cellular and antibody responses to measles virus and vaccine. *Immunogenetics.* 2012;64, 219–228. <https://doi.org/10.1007/s00251-011-0574-0>

infección por SARS-CoV-2 (154). Notablemente, existen diferencias étnicas en la presencia de polimorfismos en determinadas citoquinas (155) que podrían contribuir a explicar diferencias étnicas observadas en COVID-19, además del papel determinante que podrían tener los factores socioeconómicos (156). En el contexto inflamatorio de COVID-19 destacan complicaciones como la trombosis (157) y más raramente también el ictus (158). Genes implicados en la hipercoagulabilidad incluyendo vías relacionadas con la activación del complemento podrían estar implicadas en esta respuesta (159).

A la luz de diversos trabajos sobre una asociación entre grupos sanguíneos y COVID-19 en China (160, 161), estudios de GWAS han identificado el gen ABO del grupo sanguíneo como fuente de diversidad de respuesta clínica (154). Globalmente estos estudios indican que el grupo O estaría más protegido frente a la infección mientras que el grupo A sería más vulnerable. Aunque el mecanismo subyacente no se ha identificado, podría existir una relación entre el grupo sanguíneo y los niveles de ACE-2 (162), y también se ha propuesto que los pacientes del grupo O ven al virus como un antígeno tipo A y montan una respuesta inmune más eficaz (161). Recientemente se ha identificado una región del DNA que codifica para una proteína de unión al virus NS1A, y que parece estar asociada a la susceptibilidad a la infección por COVID-19 solamente en hombres (163).

(154) Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L. et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2020283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>

(155) Cox ED, Hoffmann SC, DiMercurio BS, et al. Cytokine polymorphic analyses indicate ethnic differences in the allelic distribution of interleukin-2 and interleukin-6. *Transplantation*. 2001;72(4):720-726. [doi:10.1097/00007890-200108270-00027](https://doi.org/10.1097/00007890-200108270-00027)

(156) Niedzwiedz, C. L., O'Donnell, C. A., Jani, B. D. et al. Ethnic and socioeconomic differences in SARS-CoV-2 infection: prospective cohort study using UK Biobank. *BMC Med*. 2020;18(1):160. Published 2020 May 29. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01640-8>

(157) Levi, M., Thachil, J., Iba, T., Levy, J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)

(158) Hess, D. C., Eldahshan, W., & Rutkowski, E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322-325. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>

(159) Java, A., Apicelli, A.J., Liszewski, M.K. et al. The complement system in COVID-19: friend and foe? [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *JCI Insight*. 2020;140711. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711>

(160) Wu, Y., Feng, Z., Li, P., Yu, Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Clin Chim Acta*. 2020;509:220-223. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.026>

(161) Zhao, J., Yang, Y., Huang, H. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv* 2020.03.11.20031096; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>

(162) Luo, J.Q., He, F.Z., Luo, Z.Y. et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(6):306-313. [doi: 10.1097/FPC.0000000000000050](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000050)

(163) LEHI, Utah & SAN FRANCISCO--(BUSINESS WIRE)--Ancestry®. *Ancestry® COVID-19 Study Points to Gene Associated with Male Susceptibility to COVID-19*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20200706005610/en/Ancestry%C2%AE-COVID-19-Study-Points-Gene-Male-Susceptibility>

A medida que aumente nuestra comprensión de los genes que subyacen a la capacidad infectiva del SARS-CoV-2 y de los mecanismos biológicos, podremos dilucidar mejor su posible participación en la susceptibilidad a las enfermedades y en los resultados clínicos.

Paralelamente, la comunidad científica mundial ha movilizado rápidamente esfuerzos de colaboración para avanzar en el descubrimiento del genoma del huésped COVID-19 a través de estudios genómicos a gran escala. Por ejemplo, 'the COVID-19 Host Genetics Initiative' (164) está organizando distintas aproximaciones analíticas a través de una red creciente de más de 120 estudios para identificar los determinantes genómicos de la susceptibilidad y la gravedad de COVID-19 (165). Si suponemos que el tamaño del efecto y la frecuencia de los alelos de las variantes genéticas importantes para la susceptibilidad, la resistencia y/o las complicaciones de COVID-19 son tan variables como otros factores del huésped en las condiciones infecciosas, entonces el número de casos y controles necesarios para tener poder estadístico para identificar las asociaciones podría variar ampliamente. Los esfuerzos de colaboración como la Iniciativa de Genética del Huésped COVID-19 deberían estar bien potenciados para el descubrimiento imparcial de nuevos genes y vías. Esos esfuerzos fomentan la agregación y el intercambio de datos en forma amplia entre la comunidad de investigadores y es probable que influyan en gran medida en la rapidez con que los descubrimientos de COVID-19 pueden hacerse y difundirse en todo el mundo.

En conjunto, el conocimiento de los factores genómicos del huésped podría conducir a una mejor atención de los pacientes con COVID-19, mediante la estratificación de los riesgos, así como a opciones de prevención y tratamiento específicas. Por ejemplo, los esfuerzos de descubrimiento de GWAS podrían dar lugar a una PRS para los resultados clínicos de COVID-19, que podría utilizarse en el contexto de otros datos clínicos para estratificar el riesgo de los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad (166). Los factores genómicos del huésped podrían vincularse a la variabilidad de la respuesta inmunológica protectora y tener repercusiones en las estrategias de vacunación, o podrían utilizarse para seleccionar de manera óptima a los pacientes para nuevos tratamientos y ensayos terapéuticos. Los esfuerzos globales durante la situación excepcional de la pandemia están identificando componentes genéticos de forma muy rápida. Paralelamente tenemos que preparar nuestros sistemas de salud con infraestructura para integrar rápidamente los descubrimientos genómicos de alta calidad y clínicamente relevantes en la atención de las personas con infección por SARS-CoV-2. Aunque es previsible que los descubrimientos genómicos tarden años en beneficiar directamente a los pacientes, determinados resultados podrían tener cierto impacto en la población a corto plazo. Por ejemplo, será importante validar si el grupo sanguíneo de tipo A confiere mayor susceptibilidad a la infección ya que la mayoría de personas conocen su grupo sanguíneo y podrían saber 'a priori' si tienen mayor riesgo de infección. También hay que identificar el

(164) Casanova, J.L., Su, H.C.; COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020;181(6):1194-1199. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>

(165) The COVID-19 Host Genetics Initiative. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.covid19hg.org/>. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur. J. Hum. Genet.* 28, 715–718 (2020). <https://www.nature.com/articles/s41431-020-0636-6>

(166) Murray, M.F., Kenny, E.E., Ritchie, M.D. et al. COVID-19 outcomes and the human genome. *Genet Med*. 2020;22, 1175–1177. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0832-3>

posible papel de los haplotipos HLA en la respuesta a vacunas peptídicas. Del mismo modo, hay que confirmar asociaciones descritas entre variantes génicas y gravedad de la infección ya que podrían tener valor pronóstico en las personas que ya manifiesten signos de COVID-19. Se espera que en los próximos meses los esfuerzos actuales en investigación genética den más frutos y aporten datos que puedan tener traslación clínica que repercuta en una prevención, pronóstico, y a ser posible en el tratamiento (164).

2.6.2. Microbioma humano y COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 cursa desde formas asintomáticas hasta neumonías bilaterales muy graves que originan frecuentemente la muerte del paciente. Es un hecho bien contrastado que no todos los afectados sufren el mismo patrón de enfermedad ni siquiera enferman al mismo ritmo. En las primeras publicaciones sobre los síntomas y signos de la enfermedad que llegaron de pacientes en China, se dio más importancia a los síntomas respiratorios, pero con el avance de la infección a nivel mundial se ha constatado que aproximadamente la mitad de los casos presentan síntomas digestivos, como diarrea, vómitos y dolor abdominal, y según se va agravando la enfermedad estos síntomas son más frecuentes. De hecho, las estadísticas indican que la cuarta parte de los casos reportados sólo tienen síntomas digestivos y la enfermedad suele ser más grave, aunque todavía no está claro porque el virus SARS-CoV-2 produce síntomas gastrointestinales. Actualmente desconocemos el tropismo gastrointestinal del SARS-CoV-2, pero sí se tiene conocimiento de que el receptor ACE2 se puede expresar en la cavidad oral, esófago, estómago, intestino u otros órganos distales al tracto gastrointestinal (167). De hecho, en las membranas de las células del tracto gastrointestinal se expresan tanto el receptor ACE2 como una serín-proteasa transmembrana (TMPRSS2) que juega un papel asimismo esencial para que el virus infecte al ser humano.

Durante el avance de la pandemia, también se ha generado cierta controversia acerca de si se expulsan formas virales replicativas en diferentes fluidos biológicos y que papel podían tener con la infectividad. Se ha comprobado la presencia de RNA viral en las heces en un alto porcentaje de los pacientes infectados (entre 20-50%) (167, 168), e incluso se ha logrado aislar el virus en las heces (169, 171¹⁷⁰) cuando por el diagnóstico de las pruebas nasofaríngeas, la popular PCR, ya se habían negativizado. Esto tendría importancia por la posible transmisión fecal-oral del virus, además de la conocida respiratoria, entre el alto porcentaje de pacientes que son asintomáticos y que podrían transmitir la enfermedad por esta vía, por lo que, a falta de confirmar esta hipótesis, el lavado de manos es fundamental como medida preventiva.

El organismo humano alberga diferentes ecosistemas microbianos (microbiota) localizados en la cavidad oral y el aparato respiratorio, el tracto gastrointestinal, el tracto urinario y la piel,

(167) Xu, Y., Li, X., Zhu, B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26, 502–505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>

(168) Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12, 8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>

(169) Cheung, K. S., Hung, I., Chan, P. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1), 81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>

(170) Ding, S.; Liang, T.J. Is SARS-CoV-2 also an enteric pathogen with potential fecal-oral transmission? A COVID-19 virological and clinical review. *Gastroenterology*, 2020; 159:53-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353371>

principalmente. El genoma colectivo de esta microbiota (microbioma) codifica 200 veces más genes que el genoma humano. En los últimos años la comunidad científica internacional se ha volcado en el estudio de la microbiota y el microbioma humano, y su implicación en diversas patologías (orales, respiratorias, intestinales, urinarias, neurológicas, etc.) y en la salud humana en general. La microbiota constituye el conjunto de microorganismos que habitan en el cuerpo humano de forma simbiótica y que tiene una gran influencia sobre la salud humana, con estudios cada vez más grandes y robustos. La microbiota humana actúa como una barrera física que protege al organismo frente a patógenos, bien sea por exclusión competitiva, mediante producción de sustancias con capacidad antimicrobiana o mediante la modulación del sistema inmune. Específicamente la microbiota del intestino juega un papel fundamental contribuyendo al correcto desarrollo de la mucosa intestinal y la maduración del sistema inmune desde el nacimiento. Diferencias en la composición de esta microbiota han sido relacionadas con enfermedades de distinta etiología relacionadas con la función digestiva, incluyendo enfermedades infecciosas y alteraciones de la respuesta inmune, pero además la microbiota ejerce importantes funciones más allá del aparato digestivo. Es conocido que el microbioma intestinal está alterado en un gran número de patologías, entre las más estudiadas se encuentra la obesidad y disfunciones neurológicas. El papel de la microbiota intestinal en la influencia de las enfermedades pulmonares se ha documentado en los últimos años y también se sabe que la infección por virus respiratorios causa perturbaciones en la microbiota intestinal (171).

Aunque todavía lo estamos investigando, cada vez son más los científicos y médicos que proponen la vinculación entre la microbiota intestinal y la susceptibilidad de la progresión, sintomatología y gravedad de la enfermedad que causa este coronavirus. Por ejemplo, se ha propuesto que muchos de los síntomas gastrointestinales se relacionan con la acción directa del virus sobre la mucosa intestinal como ocurre en otras infecciones víricas, pero también puede ser debido a los fármacos antivirales o antiinfecciosos, o incluso a los antiinflamatorios, que se emplean en su tratamiento. Esto puede provocar un desequilibrio en el ecosistema microbiano intestinal con una disminución considerable del número de bacterias intestinales beneficiosas. El receptor viral ACE2 se encuentra en concentraciones más altas en el íleon y el colon, y regula la inflamación intestinal, lo que ha llevado a algunos estudios a proponer su influencia directa en el microbioma e, indirectamente, en el riesgo cardiopulmonar (172). Diferentes pruebas acumuladas sugieren que el SARS-CoV-2 es capaz de infectar el sistema gastrointestinal, y plantean la hipótesis de si este virus como muchos otros virus relacionados, también puede ser un virus entérico que podría propagarse por la vía fecal-oral (169).

Los datos clínicos muestran que en general los pacientes que cursan con síntomas digestivos, predicen un peor resultado en general. Las personas mayores y enfermas (ej. afectadas de obesidad, hipertensión y diabetes) tienen más probabilidades de agravar su estado cuando se exponen a este virus. La importancia de diferentes patrones microbianos, y sus metabolitos (por su papel modulador en la inflamación), en la predisposición a desarrollar ciertas patologías causadas por bacterias y virus ha sido puesta de manifiesto previamente, y podría ser extrapolable a las diferencias observadas entre pacientes en el desarrollo o no de la enfermedad COVID-19, así como en la severidad de la sintomatología y en definitiva en la diferente gravedad clínica del paciente. Aunque todavía no hay evidencias robustas de esta correlación, se están

(171) Dhar, D., & Mohanty, A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>

(172) Gou, W., Fu, Y., Yue, L. et al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. *medRxiv* 2020.04.22.20076091. <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20076091>

desarrollando diferentes estudios clínicos en todo el mundo que evalúan el perfil de la microbiota asociado a la enfermedad COVID-19 con objeto de determinar su importancia en el desarrollo del proceso, y así generar un sistema con el que detectar de forma precoz la gravedad del paciente y/o estrategias basadas en la modulación de la microbiota para mejorar la sintomatología y las secuelas potenciales. La identificación de bacterias que contribuyan al agravamiento de la enfermedad puede abrir nuevas posibilidades en el diagnóstico rápido y a su vez podría constituir una diana en el tratamiento de estos pacientes. El estudio detallado de la microbiota intestinal y de su funcionalidad metabólica se ha propuesto como un biomarcador pronóstico de la enfermedad, utilizando el aprendizaje automático. Investigadores del CSIC desarrollan diferentes proyectos para conocer la influencia del microbioma intestinal en la infección COVID-19 y la efectividad de la inmunoterapia en pacientes con cáncer, estudiar el comportamiento del virus en niños y el grado de severidad de la enfermedad en la edad pediátrica, centrándose en biomarcadores de la microbiota que puedan ser de utilidad para mejorar el diagnóstico y la predicción de complicaciones en casos de mayor gravedad, y también se investiga en un gran estudio para construir perfiles de riesgo individuales frente a COVID-19, el denominado Proyecto Branyas (173), en el que se analizarán conjuntamente datos inmunológicos y de la microbiota de una muestra de más de 3.000 personas mayores en residencias, con sus rasgos sociodemográficos, para elaborar modelos predictivos sobre el control de la enfermedad, su evolución y efecto en la mortalidad.

La dieta y los factores ambientales juegan un papel esencial en la formación de la microbiota intestinal y a su vez en la inmunidad. La diversidad de la microbiota intestinal disminuye en la vejez y el COVID-19 ha sido principalmente fatal en pacientes de edad avanzada, lo que nuevamente señala el potencial papel que la microbiota intestinal puede desempeñar en esta enfermedad. En la actualidad no hay todavía conclusiones sobre si los probióticos pueden aportar ventajas a estos pacientes, aunque sí que se han puesto en marcha varios estudios clínicos para evaluar su eventual efecto (9). Por lo que es probable que en los próximos meses dispongamos de más datos científicos sobre la utilidad de la administración de prebióticos/probióticos, así como de la mejora del perfil de la microbiota intestinal mediante estrategias de nutrición personalizada, junto con las terapias actuales, como una de las formas profilácticas por las que se puede minimizar el impacto de esta enfermedad en las personas mayores y en los pacientes inmunocomprometidos.

En conclusión, debido a la urgencia de la pandemia, todavía existen pocos datos clínicos sobre la relación entre la microbiota intestinal y la infección causada por el virus SARS-CoV-2, si bien cada vez con más justificación los estudios se están focalizando en analizar las implicaciones de las alteraciones de la diversidad microbiana, los que se conoce como disbiosis intestinal, en los pacientes afectados de COVID-19, así como en identificar biomarcadores asociados con la microbiota tanto con fines de diagnóstico como estrategias de terapia y profilaxis en estos pacientes. Durante los próximos meses, la comunidad científica y la clínica serán capaces de aprovechar nuevos avances en el estudio de la microbiota y de su genoma (el microbioma) que junto con las investigaciones que consideran los genes de nuestro genoma, constituirán uno de los desafíos científicos para avanzar en la comprensión de la enfermedad y de cómo manejarla en la clínica.

(173) Proyecto Branyas. *Investigación multidisciplinar sobre el impacto de la Covid19 en personas mayores*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://proyectobranayas.com/>

2.7. INMUNIDAD Y RESPUESTA INFLAMATORIA ANTE EL SARS-CoV-2

Autora: María Montoya

El sistema inmunitario funciona como un ejército coordinado, con distintos niveles de actuación y respuesta. Su objetivo de defendernos frente a una gran variedad de patógenos. Cuando un virus nuevo como el SARS-CoV-2 entra en nuestro organismo, las células infectadas lanzan una señal de alarma (interferones-IFN- de tipo I), que captan otras células vecinas, avisándolas de la entrada del invasor, con el objetivo de evitar la replicación el virus. En este punto se pone en marcha la inmunidad innata, inespecífica y rápida, en la que componentes solubles como interleucinas o los IFN de tipo I o tipo III y células tales como los macrófagos, neutrófilos, las células dendríticas y células citotóxicas naturales (NK) se ocupan de retrasar el avance del virus incluso llegando a evitar la infección y/o aparición de síntomas.

Hasta la fecha, los datos sobre la inmunidad innata en la infección de SARS-CoV-2 son muy pocos, aunque se puede extrapolar de los conocimientos que tenemos en otros coronavirus. Por ejemplo, varios coronavirus han desarrollado estrategias para inhibir la secreción de los IFN de tipo I o su señalización, revisado en (174). De hecho, los pacientes críticos de COVID-19 muestran un patrón sorprendentemente bajo de señalización de los IFN tipo I cuando se comparan con dichos patrones en pacientes leves o moderados (175). Figura 1 (176).

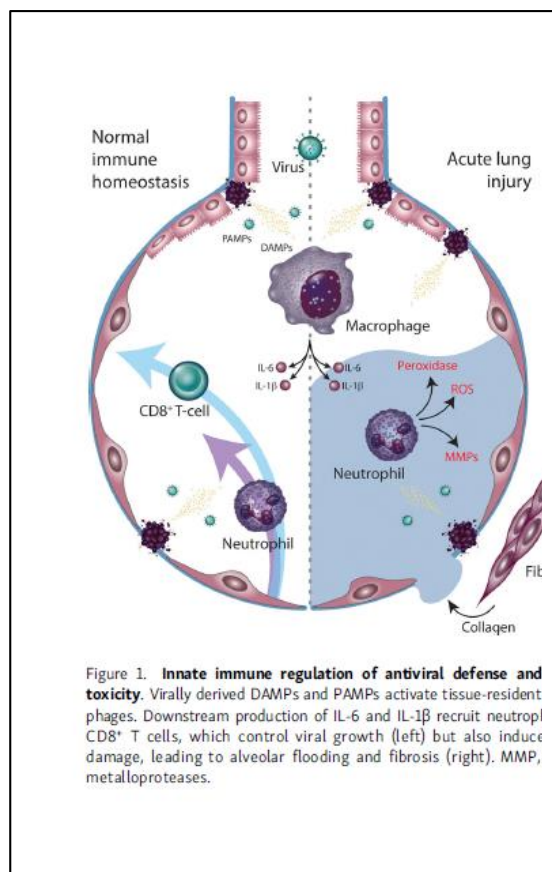


Figure 1. **Innate immune regulation of antiviral defense and toxicity.** Virally derived DAMPs and PAMPs activate tissue-resident phages. Downstream production of IL-6 and IL-1 β recruit neutrophils and CD8 $^{+}$ T cells, which control viral growth (left) but also induce damage, leading to alveolar flooding and fibrosis (right). MMP, metalloproteases.

La cantidad de mecanismos que los coronavirus han desarrollado para escapar la detección por parte del sistema inmune innato y sobre todo para inhibir los IFN tipo I sugieren que éstos juegan un papel crítico en la infección.

Puede que el momento exacto en el que estos mecanismos de defensa se activen sea relevante para su función ya que, por ejemplo, se ha visto que la secreción de IFN tipo I estimula la expresión del receptor ACE2 de SARS-CoV-2 en las células epiteliales (150) lo que podría favorecer la propagación de la infección.

(174) Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C. et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>

(175) Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *medRxiv* 2020.04.19.20068015; <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>

(176) Vardhana, S. A., & Wolchok, J. D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200678. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>

Varios estudios han mostrado una bajada en los niveles de células NK en sangre de los pacientes COVID-19 que a su vez se relaciona con la gravedad de la enfermedad (177,178,179,180). Además, cuando se han estudiado estas células *ex vivo* de pacientes COVID-19 se ha visto que presentaban niveles inferiores de los marcadores y mediadores inmunes necesarios para realizar su función de muerte celular de las células infectadas, revisado en (174). Este podría ser otro mecanismo de evasión del virus en el que hay menos número de NK y además no actúan eficientemente.

Por otro lado, la cascada inflamatoria que inician los macrófagos sirve tanto para controlar al virus como para dañar el tejido pulmonar. Por ejemplo, la producción de IFN tanto de tipo I como de tipo III por los macrófagos generan un estado anti-viral en las células vecinas epiteliales de los alveolos pulmonares, que contribuye a limitar la diseminación del virus, mientras que la secreción de interleucinas como la IL-6 o la IL-1 β promueve el reclutamiento de células como neutrófilos o linfocitos T citotóxicos. Los neutrófilos activados secretan una serie de sustancias que directamente dañan el tejido pulmonar [Fig. 1, *tomado de Vardhana, S. A., & Wolchok, J. D. (2020) (176)*]. Cada vez hay más evidencias que indican que una respuesta innata descontrolada juega un papel fundamental en los pacientes críticos. Por ejemplo, los pacientes de COVID-19 presentan un gran número de células que secretan IL-6 o IL-1 β , El resultado es que los pacientes de COVID-19 tienen elevados niveles de IL-6 y de lactato deshidrogenasa, comparado con los controles sanos. Ambas proteínas desencadenan procesos inflamatorios. La IL-6 juega un papel amplificador de la respuesta innata reclutando otros mediadores inmunes. En concreto, niveles altos de IL-6 se correlacionan con estados clínicos que requieren ventilación mecánica y en último caso con un desenlace fatal, revisado en Vardhana et al, (176). Todos estos fenómenos inflamatorios son los que contribuyen a generar lo que se ha llamado “tormenta de citoquinas” que se ha observado en los pacientes de COVID-19 y que apoya el uso de terapias inmunosupresoras como los corticoides. Necesitamos conocer mejor el delicado equilibrio que se produce entre la respuesta anti-viral y los procesos inflamatorios para desarrollar biomarcadores y terapias eficientes para COVID-19.

2.7.1. Inmunidad adaptativa en COVID-19 y memoria inmunológica

Estos mecanismos de primera línea de defensa, no siempre son suficientes para eliminar por completo a los patógenos y es entonces cuando se activa la inmunidad adaptativa (en días-semanas) con los linfocitos T y B, que son células muy específicas capaces de reconocer estructuras moleculares concretas.

(177) Song, C.-Y., Xu, J., He, J.-Q., Lu, Y.-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv* 2020.03.05.20031906. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>

(178) Wang, W., He, J., Lie, P. et al. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. *medRxiv* 2020.02.26.20026989. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026989>

(179) Yu, L., Tong, Y., Shen, G. et al. Immunodepletion with Hypoxemia: A Potential High Risk Subtype of Coronavirus Disease 2019. *medRxiv* 2020.03.03.20030650. <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030650>

(180) Zheng, M., Gao, Y., Wang, G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>

Los linfocitos T desempeñan un papel fundamental en cualquier infección viral. Unos linfocitos T, los llamados CD4+ ayudan a los linfocitos B en la generación de anticuerpos y dirigen la respuesta de otras células del sistema inmune. Mientras, otros linfocitos T, los llamados CD8+ o citotóxicos matan eficientemente las células infectadas, lo que contribuye a reducir los niveles de virus.

Tras la activación de los linfocitos B, se producen anticuerpos solubles (IgM, IgG o IgA), que podrán neutralizar y eliminar el virus (Fig 2). Estas personas estarían protegidas durante un tiempo; pero si el virus muta y cambia sustancialmente, podrían volver a infectarse como ocurre con las nuevas cepas de gripe.

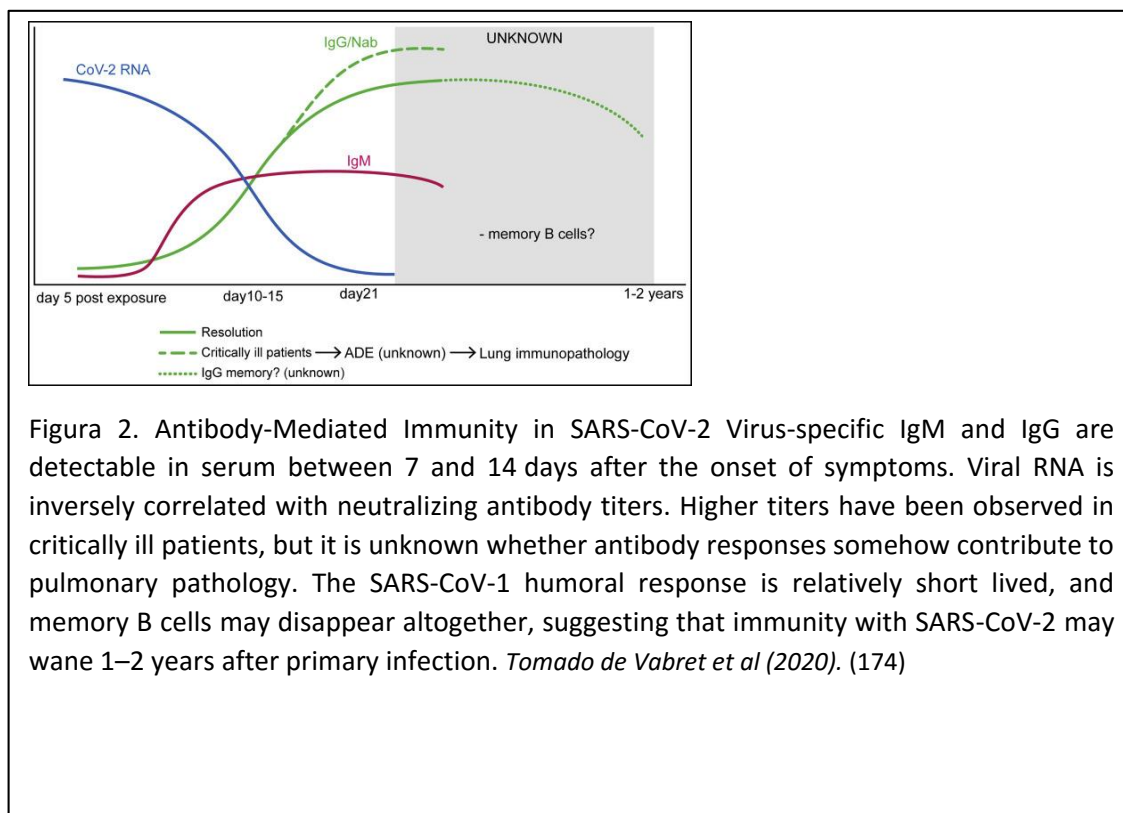


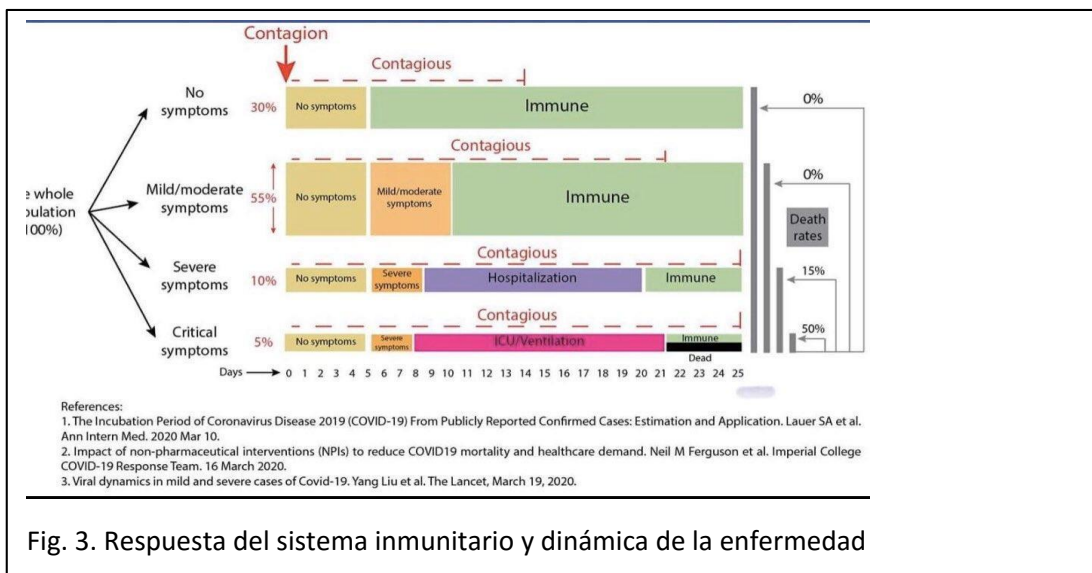
Figura 2. Antibody-Mediated Immunity in SARS-CoV-2 Virus-specific IgM and IgG are detectable in serum between 7 and 14 days after the onset of symptoms. Viral RNA is inversely correlated with neutralizing antibody titers. Higher titers have been observed in critically ill patients, but it is unknown whether antibody responses somehow contribute to pulmonary pathology. The SARS-CoV-1 humoral response is relatively short lived, and memory B cells may disappear altogether, suggesting that immunity with SARS-CoV-2 may wane 1–2 years after primary infection. *Tomado de Vabret et al (2020). (174)*

Tras el reconocimiento de los antígenos virales, tanto los linfocitos B como los linfocitos T pueden quedar como células de memoria y activarse tras la entrada del patógeno de nuevo. Las personas que han pasado la infección estarían temporalmente protegidas, en parte por estos anticuerpos y también por el desarrollo de inmunidad celular, con la participación de los linfocitos T, bien los CD4+, los citotóxicos CD8+ o los reguladores.

Es importante destacar que la respuesta del sistema inmunitario es eficaz y contiene de forma adecuada al SARS-Cov-2 en la mayoría de las personas sanas e inmunocompetentes (80- 85%) aunque otras personas pueden sufrir cuadros más graves, y en menor porcentaje, casos severos o muerte. Los pacientes ancianos, con un sistema inmunitario alterado debido a la edad (inmunosenescencia) o aquellos con patologías crónicas (diabetes, hipertensión), son especialmente vulnerables (Fig 3.).

Si la respuesta inmune combinada es lo suficientemente fuerte y específica es posible eliminar el virus y parar el avance de la enfermedad causada. En estos casos, se induce a la par una

respuesta inmune que recuerda al virus la siguiente vez y que es capaz de eliminarlo la próxima vez más rápidamente, antes de que establezca la infección. Esta es la respuesta inmunológica de memoria. Solo el sistema inmunitario y el nervioso tienen capacidad de recordar previas exposiciones, tienen memoria. En este principio se basa la estrategia de la vacunación.



El tema de la respuesta de memoria frente al virus SARS-CoV-2 es un tema sobre el que no se disponen de suficientes datos para poder determinar su duración y la fortaleza de dicha respuesta cuando nos enfrentamos de nuevo al SARS-CoV-2. Los artículos más recientes indican que en principio los niveles de anticuerpos no se mantienen elevados en una gran parte de los contagiados, lo que coincide con otro estudio de asintomáticos que encuentra bajos niveles anticuerpos (181). La seroprevalencia aumentó notablemente en marzo de 2020, pero se estabilizó a finales de abril en un 0,8-1,6% en ambas cohortes, lo que indica un equilibrio entre las nuevas infecciones y la disminución de la inmunidad. Este hecho no es sorprendente porque los anticuerpos específicos frente a un virus desaparecen en sangre, aunque se haya generado inmunidad frente a un patógeno. En otro estudio, encuentran una respuesta T específica en contactos familiares seronegativos de pacientes con Covid-19. En este estudio se señala la importancia de no solo utilizar la serología, sino también de conocer la respuesta inmune celular frente al virus (182).

Otros científicos sugieren que la inmunidad a los coronavirus es duradera pero no óptima, aunque todavía no disponemos de datos para poder predecir esta situación. El problema fundamental es que desconocemos qué parte del sistema inmune es esencial activar para

(181) Emmenegger, M., De Cecco, E., Lamparter, D. et al. Early plateau of SARS-CoV-2 seroprevalence identified by tripartite immunoassay in a large population. *medRxiv* 2020.05.31.20118554. <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118554>

(182) Gallais, F., Velay, A., Wendling, M.J. et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion *medRxiv* 2020.06.21.20132449. <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20132449>

garantizar la inmunidad frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que son necesarios más estudios al respecto.

El SARS-CoV-2, ha infectado a más de 10 millones de personas en el mundo, una parte de las cuales se habrá expuesto a una reinfección (sin ir más lejos, pero no solo, los sanitarios españoles y las personas de residencias españolas), y no se describen casos en los que la reinfección sea tan grave ni más grave que la primera infección: las reinfecciones son tan inaparentes que son ya "benignas": la inmunidad, aunque no sea la óptima, está actuando y protegiéndoles. Esta es la inmunidad inducida por la infección natural y las vacunas pueden hacerlo mejor.

2.8. PROYECTOS EN LA TEMÁTICA ENFERMEDAD QUE SE DESARROLLAN EN EL CSIC

	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL VIRUS	ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS VIRALES Y SU PAPEL DURANTE LA INFECCIÓN. MECANISMOS PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS TERAPÉUTICOS O PREVENTIVOS.		
	Estudios estructurales de la proteína S	José María Carazo, Carlos Óscar Sánchez-Sorzano (CNB)	Este proyecto forma parte de una colaboración internacional con el objetivo de determinar la estructura de la glicoproteína S (spike) a alta resolución mediante criomicroscopía electrónica. Los resultados ayudarán a comprender mejor las particularidades de la interacción del SARS-CoV-2 con su receptor lo cual podría explicar su mayor capacidad infectiva. Además, se analizarán imágenes de complejos de spike con anticuerpos humanos neutralizantes, procedentes de pacientes que hayan superado la enfermedad, aportando información relevante para el diseño de estrategias terapéuticas.
	[4] Nodo de información sobre estructura-función del SARS-CoV-2	José María Carazo, Carlos Óscar Sánchez-Sorzano (CNB)	Este proyecto forma parte de una colaboración internacional con el objetivo de determinar la estructura de la glicoproteína S (spike) a alta resolución mediante criomicroscopía electrónica. Los resultados ayudarán a comprender mejor las particularidades de la interacción del SARS-CoV-2 con su receptor lo cual podría explicar su mayor capacidad infectiva. Además, se analizarán imágenes de complejos de spike con anticuerpos humanos neutralizantes, procedentes de pacientes que hayan superado la enfermedad, aportando información relevante para el diseño de estrategias terapéuticas.
	[4] Criomicroscopía de proteínas virales	Jaime Martín Benito (CNB)	Determinación de la estructura de la ribonucleoproteína (RNP) aislada y empaquetada dentro del virión en dos coronavirus diferentes: el virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV), un alphacoronavirus porcino, y el SARS-CoV-2, el betacoronavirus causante de la covid-19.
	[4] Pseudo-partículas virales (VLPs) quiméricas generadas	José Ruiz Castón (CNB)	Caracterización estructural de cápsidas quiméricas obtenidas mediante la inserción de epítopos y dominios de las proteínas estructurales del SARS-CoV-2 en la cápsida icosaédrica del virus de pollos de la bursitis infecciosa (IBDV). Evaluación de las cápsidas quiméricas del SARS-CoV-2-IBDV para inducir una inmunidad protectora en un sistema murino.

	[4] Microscopia electrónica y proceso infeccioso	Carmen San Martín (CNB)	Comprender la morfogénesis de SARS-CoV-2 para poder interferir en el proceso de infección.
	[4] Cristalografía de proteínas virales	Mark van Raaij (CNB)	Información estructural detallada para diseño de antivirales y/o vacunas. Contribuir a un nuevo sistema de detección del virus.
	[2] Características Estructurales y Dinámicas de Proteínas Intrínsecamente Desordenadas del Virus SARS-CoV-2	Douglas Vinson Laurents; Miguel Mompean (IQFR)	Identificación de proteínas y péptidos intrínsecamente desordenados del SARS-CoV-2 como dianas terapéuticas de fármacos de reposicionamiento y nuevos fármacos.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse

RESPUESTA INMUNE	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1] Inhibidores del inflamasoma contra el síndrome de liberación de citoquinas en COVID-19	Timothy Thomson (IBMB)	Inhibidores del inflamasoma (NLRP3, NLRP4 y AIM2) como tratamiento de infección grave por SARS-CoV-2 reduciendo /controlando el síndrome de liberación citoquinas asociado a infección por SARS-CoV-2.
	[1] Caracterización de la respuesta inmunológica al virus SARS-CoV-2 para el control de la fase epidémica	Margarita del Val (CBMSO) Isabel Mérida (CNB)	Caracterización respuesta inmune para conocer la seroprevalencia en la población española y la adecuación del desarrollo y selección de vacunas y tratamientos.
	[1] Evaluación de la respuesta y repertorio TCRαβ de células CD8+ memoria frente a péptidos inmunogénicos de SARS-CoV-2	M ^a Cristina Hernández López de Munain (IPBLN)	Identificación y validación de péptidos inmunogénicos para el desarrollo de vacunas. Se evaluará el potencial de 8 péptidos de SARS-CoV-2 seleccionados en la generación de células CD8+ en personas de más de 70 años que han superado exitosamente la enfermedad,
	[1] Inflammation viral determinants in the cytokine storm within COVID-19 (INFLACOVID)	María Montoya (CIB)	Generación de una plataforma para hacer screening inicial de posibles tratamientos anti-inflamatorios de una forma rápida y eficaz e identificar dianas terapéuticas involucradas en la inflamación y/o en la muerte celular contra las que diseñar nuevos fármacos. Posible nuevo tratamiento terapéutico (mediante los microRNA); y reposicionamiento de fármacos con actividad anti-inflamatoria.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse

EVOLUCIÓN Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1] ACE2 como biomarcador con utilidad para identificación de población de alto riesgo para infección por SARS-2 COV y pronóstica de evolución en COVID-19.	Ugo Bastolla; Manuel Fresno (CBMSO)	Estudio de los niveles de la proteína ACE2 en pacientes de COVID-19 para pronosticar la gravedad (niveles bajos relacionados con una mayor gravedad y letalidad). Si la hipótesis se confirma, los niveles de ACE2 constituirían un factor pronóstico de evolución clínica muy útil para orientar las decisiones en el ámbito hospitalario y para definir grupos de riesgo.
	[1, 2] Addressing unknowns of COVID-19 transmission and infection combining pathogen genomics and epidemiology to inform public health interventions	Iñaki Comas (IBV)	Estudio comparado del genoma del SARS-CoV-2 en 20.000 afectados del país para entender las 1 ^{as} fases de la pandemia; cuándo llegó el coronavirus a España; cómo se expandió a las CCAA; y predecir su evolución y epidemiología en el espacio y el tiempo. Permitirá establecer rutas de transmisión; evaluar medidas de contención y métodos de diagnóstico; estimar el nº de no diagnosticados; aportar información para la vigilancia; y analizar casos críticos.
	[1] Variabilidad en genes de respuesta inmune y predicción de infección grave por SARS-CoV-2 (estudio INMUNGEN-CoV2)	Anna Planas (IIBB)	Factores genéticos implicados en el desarrollo de formas graves de COVID-19 para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Estudio de los genes de inmunidad innata
EVOLUCIÓN Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD	[1] Investigación de la interacción del SARS-CoV-2 y el huésped a nivel proteómico.	Fernando Corrales (CNB)	Estudio del interactoma virus-célula huésped para el desarrollo de herramientas de pronóstico y seguimiento, diagnósticas, terapéuticas y vacunas. Establecimiento de una plataforma de control de calidad de moléculas de naturaleza peptídica que se desarrollen en diferentes proyectos de investigación con fines terapéuticos.

[1] Influencia del microbioma intestinal en la infección COVID-19 y la efectividad de la inmunoterapia en pacientes con cáncer –BICOIN-	Yolanda Sanz (IATA)	Influencia del microbioma inicial del huésped en la susceptibilidad a la infección y modificación de la respuesta a inmunoterapia. Estudio de posible asociación disbiosis intestinal – incremento de inflamación y tormenta de citoquinas.
[1] Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos con afectación digestiva: estudio del microbioma e inflamación intestinal.	Susana Delgado (IPLA)	Biomarcadores de infección SARS-CoV-2 en niños con foco en afectación digestiva, para utilidad en diagnóstico, predicción de complicaciones, severidad.
[1] El COVID-19 y la malaria: co-infección SARS-CoV-2 y Plasmodium in vitro e in vivo	Elena Gómez (IPBLN)	Estudio de un escenario de co-infección entre el SARS-CoV-2 y la malaria. Mecanismo de acción y efectividad de medicamentos anti-palúdicos (cloroquina e hidroxicloloroquina).
[1] Thyroid hormones as biomarkers in COVID-19	Susana Alemany (IIBM)	Uso de fármacos disponibles moduladores de las hormonas tiroideas en los primeros estadios de la infección por SARS-CoV-2 para reducir severidad del cuadro y aumentar la tasa de supervivencia.
[1] Identification of MAFB/MAF-dependent soluble factors from macrophages as novel prognostic biomarkers for severity and progression of COVID-19	Angel L. Corbí y Miguel A. Vega (CIB)	Biomarcadores de pronóstico de gravedad (hiperinflamación y fibrosis exacerbada), y progresión de COVID-19. Se han seleccionado factores de transcripción MAFB/factores solubles dependientes de MAF cuyos niveles séricos se determinarán en pacientes leves y severos para identificar biomarcadores pronósticos precisos para la gravedad y progresión de COVID-19.
[10] Proyecto Branyas. Investigación multidisciplinar sobre el impacto de la Covid19 en personas mayores	Diego Ramiro (IEGD), en un consorcio con investigadores del CBMSO y del CIAL	En colaboración con la Farmacia de DALT, se identifican perfiles de riesgo de salud individuales frente a Covid-19 de personas mayores en residencias y centros de salud. Se estudia el historial de enfermedades y medicación de una muestra de más de 3.000 personas mayores institucionalizadas en centros socio-sanitarios, con sus rasgos sociodemográficos, y se analizan biomarcadores de salud, inmunológicos y de microbiota intestinal.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse; [10] Otros

3. ACTUACIONES EN CONTENCIÓN Y DIAGNÓSTICO

El uso de mascarillas se ha instaurado como medida eficaz para controlar la propagación de enfermedades respiratorias. Sin embargo, puede existir cierta controversia acerca del uso de mascarillas de un solo uso o reutilizables. A este respecto, se puede plantear la utilización de mascarillas lavables (fabricadas con telas de distintos tipos).

Un grupo de la Universidad de Stanford y la compañía de filtros de aire 4C Air (183) estudiaron la capacidad de diversos materiales para filtrar pequeñas partículas de aerosol, la transpirabilidad de cada material y cómo la electricidad estática cambia el rendimiento de un material.

En el trabajo de Konda et al. (184) reporta un estudio de la eficacia de mascarillas de tela que encuentra que tejidos de buena calidad hechos de algodón, seda natural o raso pueden proporcionar una buena protección. Estos materiales utilizados en la confección son lavables lo que puede suponer un ahorro sustancial y una fuerte disminución de residuos generados por las mascarillas desechables.

Los autores encuentran que las combinaciones híbridas de telas como algodón (de alta cantidad de hilos por pulgada) junto con seda, gasa o franela pueden proporcionar una amplia cobertura de filtración de partículas desde tamaños nanométricos (<300 nm) hasta micrométricos (300 nm a 6 µm), probablemente debido a los efectos combinados del filtrado por efecto de tamaño y electrostático.

También remarcan que las aberturas y los espacios que se generan entre el borde de la máscara y los contornos faciales pueden degradar considerablemente el rendimiento de las mismas, lo que puede suponer fugas que degraden las eficiencias en aproximadamente un 50 %, lo que indica la importancia del diseño en el "ajuste" de las mascarillas.

Por otro lado, la necesidad del desarrollo de materiales biodegradables para la fabricación de mascarillas de un solo uso se ha puesto de manifiesto en la actual pandemia por lo que algunos grupos del CSIC trabajan en este tipo de proyectos para la utilización de membranas en filtros biodegradables para mascarillas con certificación FFP2 y FFP3 y respiradores (185) con el objetivo de mejorar la calidad profiláctica de las mascarillas, de manera que protejan contra el virus de una manera tanto pasiva, impidiendo la entrada del virus, como activa, con la incorporación de viricidas en los filtros.

El equipo de investigación del IATA-CSIC que dirige Jose María Lagarón, en colaboración con una empresa de base tecnológica surgida del mismo instituto, ya está fabricando material

(183) Zhao, M., Liao, L., Xiao . et al. Household Materials Selection For Homemade Cloth Face Coverings And Their Filtration Efficiency Enhancement With Triboelectric Charging. *Nano Lett.* 2020;20,7,5544–5552. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c02211>

(184) Konda, A., Prakash, A., Moss, G.A., Schmoltdt, M., Grant, G.D., Guha, S. Aerosol Filtration Efficiency of Common Fabrics Used in Respiratory ClothMasks. *ACS Nano.* 2020;14,6339–6347 <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03252>

(185) *Un proyecto del IATA desarrolla filtros antivirales biodegradables para fabricar mascarillas de protección.* Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos IATA-CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.iata.csic.es/es/noticias/un-proyecto-del-iata-desarrolla-filtros-antivirales-biodegradables-para-fabricar>

biodegradable para mascarillas FFP2 y FFP3, con el fin de evitar que los residuos generados por el uso masivo de materiales de protección por parte de la población se conviertan en un problema medioambiental.

3.1. CONOCIENDO CÓMO SE TRASMITE EL VIRUS Y LOS PROTOCOLOS DE DESINFECCIÓN

3.1.1. Transmisión en el aire de espacios interiores: implicaciones en las características del aire acondicionado.

Autores: M^a Cruz Minguillón y Carlos Prieto

El SARS-CoV-2 es un virus nuevo del que aún se sabe poco, y muchas de las evidencias van cambiando a medida que avanza el conocimiento científico. La propagación de SARS-CoV-2 está asociada principalmente a través del aire en el aire en ambientes interiores. Por ello se requieren medidas preventivas para mitigar la transmisión aérea de corto a mediano alcance (186). Se ha demostrado que el virus presente en aerosoles generados experimentalmente puede permanecer activo en el aire más de 3 horas (187). La exposición humana a estas microgotas son las causantes de la transmisión de la enfermedad, por lo que los patrones de flujo de aire en edificios que transportan microgotas cargadas de virus pueden favorecerlo también. Por el contrario, una ventilación apropiada puede dispersar el aire cargado en estas microgotas, y disminuir el potencial de infección. Este problema es especialmente grave en ambientes interiores con ventilación inadecuada combinada con altos niveles de ocupación y períodos de exposición prolongados. En ambientes interiores las posibilidades de infección son 20 veces superiores al exterior, según un estudio reciente en Japón (188).

Cuando una persona está infectada y tose, estornuda o habla fuerte, emite unas gotículas grandes, por encima de las 5 micras, que tienen una trayectoria de caída de entre uno y dos metros, y por eso se recomienda mantener esa distancia de seguridad mínima. Pero hay otra fracción de aerosoles más finos que también podrían ser portadores de una carga vírica suficiente para poder generar infecciones. En ambientes cerrados, **estas pequeñas gotas pueden llegar a propagarse a distancias mayores, de hasta ocho metros, y además permanecer varias horas en el aire.** Esto explica algunos de los casos reportados en los que ha habido gente infectada a pesar de estar a una distancia bastante prudencial del foco.

En lo que respecta a la influencia del aire acondicionado no hay certezas absolutas, pero los expertos coinciden en algo: **la clave está en la recirculación del aire.** Se trata de algo muy intuitivo: un sistema de ventilación que toma aire del exterior cada poco tiempo es más seguro, pues en el caso de haber aerosoles que porten el virus, estos saldrán más fácilmente de la habitación y se evitará la transmisión a través del aire. **Otro de los aspectos a tener en cuenta,**

(186) Morawska, L., Cao, J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int.* 2020;139:105730. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>

(187) van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

(188) Nishiura, H., Oshitani, H., Kobayashi, T. et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020.02.28.20029272. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>

además, en el caso del aire recirculado, es la capacidad del filtro para eliminar esos aerosoles que podrían portar el virus.

En general, para los típicos sistemas de ventilación y climatización que se usan como calefacción en invierno y refrigeración en verano (HVAC por sus siglas en inglés), no parece que, ni siquiera los más perfeccionados, puedan prevenir completamente la propagación de un aerosol infeccioso. La *American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers* publicó en abril un documento de posicionamiento sobre aerosoles infecciosos en el que se reporta que **“el impacto del sistema de HVAC dependerá de la ubicación y fuerza de la fuente, de la distribución del aerosol liberado, del tamaño de las gotículas, de la distribución del aire, de la temperatura, de la humedad relativa y de la filtración”**. Una de las recomendaciones es que el aire se renueve con un caudal de **8 litros por segundo y persona**. La Asociación Técnica Española de Climatización y Refrigeración también ha publicado un documento de recomendaciones en lo que respecta al uso adecuado del aire acondicionado durante este verano tan atípico. Antes de la reapertura de un local se recomienda, por ejemplo, una revisión general de la instalación de climatización y ventilación en la que se realicen operaciones de limpieza y desinfección de rejillas, difusores, filtros y baterías, así como los cambios en el funcionamiento que sean necesarios para reducir al máximo las posibilidades de contagio.

En el “Informe sobre filtros de aire en diferentes sectores industriales y posibilidad de eliminación del virus SARS-CoV-2” realizado por CSIC (189), aunque destinado principalmente a sectores del transporte, se citan numerosos ejemplos en los que se han reportado casos de contagios en ambientes interiores que incluyen restaurantes, escuelas, gimnasios, centros de trabajo o transportes públicos.

En consecuencia, se establecen las siguientes recomendaciones para reducir transmisión de SARS-CoV-2 por vía aérea en ambientes interiores:

- a. **Ventilación suficiente y efectiva** (incrementando aire nuevo/recirculado) particularmente en edificios públicos, entornos de trabajo, escuelas, hospitales y residencias.
- b. Complementar la ventilación con **desinfección del aire, como ultra-filtración de aire, germicidas y luz ultravioleta, cuando el sistema lo permita**.
- c. Mantener la **distancia de seguridad** y evitar el hacinamiento.
- d. Obligatoriedad de **mascarillas eficaces en espacios públicos** para reducir la transmisión del virus al medio ambiente. En el informe al respecto (190), se detalla el grado de protección de diferentes tipos de mascarillas.
- e. Colocar dispositivos con productos para **desinfección de manos**. Los guantes en el sector sanitario son adecuados, pero para uso público tienen muchos inconvenientes.

(189) Querol, X., Minguillón, M. C., Moreno, T. et al. *Informe sobre filtros de aire en diferentes sectores industriales y posibilidad de eliminación del virus SARS-CoV-2*. Digital CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/210764>

(190) Minguillon, M.C., Querol, X., Alastuey, A. Et al. *Emisión y exposición a SARS-CoV-2 y opciones de filtración*. Digital CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/210383>

- f. **Desinfectar superficies**, teniendo en cuenta el tiempo de duración del virus sobre diferentes superficies, 24 h en papel y cartón hasta varios días en otros materiales, teniendo en cuenta que ello es a temperatura ambiente. En zonas frías el virus permanece activo durante más tiempo.
- g. Consideraciones especiales para el **transporte público**:
- Utilizar mascarillas de manera obligatoria e introducir desinfectantes de manos en estaciones y vehículos (la barra de escaleras mecánicas y los asideros en los vagones y autobuses son un foco de infección grande).
 - En cuanto al sistema de aire acondicionado en los aviones (como por ejemplo el utilizado en Airbus) resulta seguro debido a los filtros utilizados y a la circulación del aire.
 - Garantizar distancias mínimas entre pasajeros aumentando frecuencias de paso de los vehículos.
 - Incrementar la tasa de ventilación (aire exterior/aire recirculado) y equipar el aire acondicionado con filtros optimizados.
 - Desinfectar los vehículos con frecuencia.
 - Promocionar el transporte activo (caminar, bicicleta, etc.), seleccionando calles y transformándolas para este uso exclusivo.

Un punto importante a tener en cuenta es la calidad de los filtros de aire en las instalaciones de aire acondicionado que por ejemplo se puede encontrar en una guía comparativa (191). El uso de filtros HEPA es recomendable. Sin embargo, la elevada pérdida de presión que genera provoca un incremento del consumo del ventilador. En muchos casos el ventilador no puede vencer esa pérdida de presión. Por tanto, hay que recomendar el uso de filtros HEPA siempre que lo permita el ventilador del equipo.

En cuanto a las conclusiones particulares en el documento del informe sobre filtros del CSIC, focalizadas para los transportes públicos se encuentra lo siguiente:

- El sistema de ventilación/filtrado de aire en el **sector aeronáutico** parece estar bien regulado. Los aviones más modernos (Airbus) utilizan filtros de alta calidad HEPA con lo que se puede suponer que la eliminación del virus SARS-CoV-2 es efectiva.
- En el caso del **sector ferroviario**, los filtros utilizados hasta antes de la pandemia eran de calidad intermedia.
- En el **sector del automóvil** parece que sigue la misma tendencia que en el sector ferroviario. Está más enfocado a la retención de partículas de alto tamaño como polen, polvo, etc. Se sugiere incrementar en lo posible la

(191) Ventifiter. *Guía Comparativa de Normas para la Clasificación de los Filtros de Aire*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.venfilter.es/normativa/guia-comparativa-de-normas-para-la-clasificacion-de-los-filtros-de-aire>

ventilación (flujo aire nuevo/aire recirculado), investigar sobre filtros más efectivos y sistemas germicidas.

- Las iniciativas propuestas por el **sector del transporte de pasajeros por carretera**, como son la incorporación de filtros de carbón activo en autobuses y autocares con una clasificación superior a MERV-13, junto con la incorporación de sistemas de ultrafiltración con lámparas UVGI (UV-C) como complemento, permitiría afirmar que en este medio de transporte colectivo existe una tendencia clara hacia el control de partículas pequeñas (PM2.5) que puedan ser portadoras de carga vírica.
- En el **sector del aire acondicionado** para grandes superficies, restaurantes, etc., los filtros están más enfocados a la eliminación de olores utilizando filtros de carbón activo. También tienen filtros antipartículas, pero parece que no del tipo HEPA. Ahora bien, han desarrollado otro tipo de tecnologías que pueden destruir a virus y bacterias mediante la utilización de nanotecnología y luz UV.
- En estos sectores, **el sistema de filtración debería mejorarse** debido a los requerimientos existentes en la actual situación. Por este motivo, es conveniente plantear nuevas soluciones de:
 - o Filtrado
 - o Desactivación
 - o Estrategias combinadas
- Además, **deberían establecerse Protocolos de Ensayos Experimentales** en todos los sectores para comprobar:
 - o Capacidad de retención de bioaerosoles de distintos diámetros aerodinámicos.
 - o Capacidad para desactivar patógenos, entre ellos el virus actual.
 - o Medidas de seguimiento de la calidad del aire en el interior de los autobuses trenes, etc., colocando dispositivos que permitieran recoger todo tipo de partículas, bacterias y virus presentes mediante la utilización de filtros adecuados y posterior análisis.
- **Recomendación y precaución:** En estos momentos estamos asistiendo a una masiva implantación de soluciones para higienizar el aire que no siempre cuentan con la garantía adecuada desde el punto de vista de la salud de las personas.
- **Obligatoriedad del uso de mascarilla en cualquier medio de transporte y en cualquier lugar público.**

En definitiva, en este tema como en tantos otros, se necesita la cooperación entre profesionales, tanto, de campos cercanos a la investigación básica, como de aquellos dedicados al desarrollo de nuevas tecnologías para la implementación de las modificaciones en los aires acondicionados que consigan la seguridad en los espacios comunes que demanda la sociedad.

Como es bien conocido, la principal vía de propagación se realiza por la exhalación de gotas infectadas, en las que el virus permanece activo durante horas, que pueden persistir en el aire o depositarse en superficies, por ello son importantes las siguientes medidas: uso de mascarillas (siendo de gran interés biodegradables o reutilizables), ventilación adecuada de los espacios cerrados.

3.1.2. Transmisión-propagación a partir de pequeñas gotas emitidas al toser.

Autores: Lara Lloret y Carlos Prieto

Resulta importante el estudio de la propagación de pequeñas gotas y la probabilidad de supervivencia de una gotita depositada en una superficie sólida. T. Dbouka y D. Drikakis (192) han empleado la dinámica computacional de fluidos multifásicos y la transferencia de calor para investigar el transporte, la dispersión y la evaporación de las partículas de saliva que surgen de la tos humana. En este trabajo, los autores aplican un proceso de expulsión de gotas de saliva en el aire para imitar el evento real de una tos humana. Se trata de un modelo tridimensional avanzado, basado en técnicas de Eulerian-Lagrangian totalmente acopladas que tiene en cuenta la humedad relativa, las fuerzas de dispersión turbulentas, el cambio de fase de la gotita, la evaporación y la ruptura, además de las interacciones gotita-gotita y gotita-aire. Investigan computacionalmente el efecto de la velocidad del viento en el distanciamiento social. Para una tos humana leve en el aire a 20 ° C y 50% de humedad relativa, se encuentra que las gotitas portadoras de la enfermedad de la saliva humana pueden viajar a distancias considerables inesperadas dependiendo de la velocidad del viento. Para una velocidad del viento nula, las gotas de saliva viajan 2 m, lo cual está dentro de las recomendaciones de distanciamiento social. Sin embargo, a velocidades del viento que varían de 4 km/h a 15 km/h, encontramos que las gotas de saliva pueden viajar hasta 6 m con una disminución en la concentración y el tamaño de las gotas de líquido en la dirección del viento. Los hallazgos implican que teniendo en cuenta las condiciones ambientales, la distancia social de 2 m puede no ser suficiente. **Se requiere más investigación para cuantificar la influencia de parámetros como la humedad relativa y la temperatura del medio ambiente, entre otros.**

En otro trabajo, R. Mittal et al. (193) demuestran cómo la física del flujo juega un papel clave en casi todas las facetas de la pandemia de COVID-19. Esto incluye la generación y la aerosolización de gotitas respiratorias cargadas de virus de un huésped, su dispersión en el aire y su depósito y en las superficies, así como la posterior inhalación de estos bioaerosoles por receptores desprevenidos. La dinámica de fluidos también es clave para medidas preventivas como el uso de máscaras faciales, lavado de manos, ventilación de ambientes interiores e incluso distanciamiento social. **Este artículo resume lo conocido y, lo que es más importante, lo que necesitamos aprender sobre la ciencia que subyace a estos problemas para estar mejor preparados para enfrentar el próximo brote de COVID-19 o una enfermedad similar.**

Estos trabajos establecen la necesidad de la desinfección de superficies de contacto habitual con las manos o de disponer de materiales viricidas para su fabricación.

(192) Dbouk, T., Drikakis, D. On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Physics of fluids Phys Fluids* (1994). 2020;32(5):053310. <https://doi.org/10.1063/5.0011960>

(193) Mittal, R., Ni, R., Seo, J. The flow physics of COVID-19. *Journal of Fluid Mechanics*. Cambridge University Press. 2020;894:F2. <https://doi.org/10.1017/jfm.2020.330>

3.1.3. Superficies con propiedades antivíricas: Aproximaciones desde la ciencia y tecnología de materiales.

Autores: Juan de Damborenea, Aurora Nogales, Adolfo Fernández y Belén Cabal

Existe consenso en que la principal fuente de transmisión del virus SARS-COV2 son las gotas y aerosoles que los humanos emitimos cuando respiramos, hablamos, tosemos y/o estornudamos. Al hablar emitimos miles de microgotas de fluidos orales por segundo que pueden permanecer hasta 14 minutos en el ambiente, lo que supone la principal fuente de transmisión del virus. De ahí la importancia de llevar mascarillas. Además, sabemos que los virus pueden adherirse a otras partículas procedentes de la contaminación atmosférica, polvo en suspensión e incluso el humo del tabaco, lo que aumenta su dispersión. En espacios confinados, con alta presencia del virus (habitaciones hospitalarias, UCIS) o con poca ventilación (una oficina o un vagón de metro, por ejemplo) estas microgotas se dispersan por el aire y acaban por depositarse sobre barras, asientos y paredes. Es aquí donde entra en juego un segundo vector de transmisión del virus: el contacto con superficies contaminadas y la subsiguiente contaminación de las mucosas de la boca, nariz u ojos.

Si pensamos en los materiales que nos acompañan en cada paso de nuestra vida cotidiana nos damos cuenta de que es muy difícil reducir a cero el riesgo de contaminación de sus superficies: interruptores poliméricos en zonas públicas, mando de apertura del metro, mostradores, pupitres, grifos, barandillas...miles de objetos hechos de materiales metálicos, cerámicos y/o poliméricos que tocamos a diario fuera del ámbito doméstico.

Todavía no existe información concluyente sobre el tiempo en el que los virus permanecen activos sobre una superficie, y cuáles son los parámetros que controlan ese tiempo de posible supervivencia, aunque se publicaron a comienzo de la pandemia algunos trabajos al respecto (194). Tras una exposición a un medio contaminado por el coronavirus SARS-CoV-2 se encontró que, después de tres horas, el virus era indetectable sobre papel. En tejidos y madera se podía localizar hasta dos días después de la inoculación y, sorprendentemente, se detectó la presencia del virus (muy reducida) en la parte externa de los tejidos de las mascarillas quirúrgicas hasta varios días después de su exposición. De ahí la importancia de lavarse las manos y usar geles hidroalcohólicos.

A pesar de todos estos esfuerzos de concienciación de la población, existe una infinidad de situaciones en las que puede ser inevitable la contaminación de superficies. Se ha publicado recientemente que, en las zonas más expuestas de un hospital de Milán, el 100% de los dispensadores de gel estaban contaminados, así como el 50% de los instrumentos médicos electrónicos, y las pantallas táctiles de dichos aparatos (195). Otras situaciones de contaminación inevitable de superficies y alto riesgo de contagio son aquellas en centros de cuidado de personas con capacidad cognitiva reducida, (residencias de mayores, escuelas infantiles, etc.) donde no se puede garantizar una concienciación en la utilización de medidas

(194) van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

(195) Razzini, K., Castrica, M., Menchetti, L. et al. SARS-CoV-2 RNA detection in the air and on surfaces in the COVID-19 ward of a hospital in Milan, Italy [published online ahead of print, 2020 Jun 26]. *Sci Total Environ.* 2020;742:140540. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140540>

profilácticas voluntarias. Existen recomendaciones de orden organizativo y de control de la salud para este tipo de centros.

Pero no sólo los hospitales o residencias están sometidos a la contaminación. Pensemos también en edificaciones públicas (teatros, cines, templos,...) o en habitacionales. Una gran parte de ellas emplea superficies cerámicas para el revestimiento de sus paredes tanto en ambientes de exterior como de interior. Sus muchas posibilidades estéticas y de resistencia mecánica y ambiental, así como su facilidad de limpieza y mantenimiento, hacen a estos materiales imprescindibles en el ámbito de la construcción. Por otra parte, estos materiales se utilizan principalmente en lugares en los que hay altas condiciones de humedad y calor, como pueden ser los baños o las cocinas. Estos ambientes son muy favorables para el crecimiento y la proliferación de microorganismos, lo que los convierte en posibles focos de contagio de enfermedades.

Si bien es cierto que la detección de material genético del virus en superficies no implica necesariamente que el virus continúe activo, tampoco se puede descartar. Por tanto, hasta que se pueda determinar el grado de infectividad de esta contaminación, es necesario seguir considerando las superficies como vías de posible contagio. Además de la desinfección química del mobiliario y de la ventilación (196), también se pueden funcionalizar estas superficies con propiedades que minimicen la adherencia bacteriana y/o vírica. Una de las herramientas válidas para este fin es la nanotecnología, inspirada muchas veces en modelos animales o vegetales. Por ejemplo, en la naturaleza existen superficies autolimpiables, como por ejemplo las alas de las cigarras, que a través de un mecanismo denominado 'contact killing' desactiva las bacterias que entran en contacto con ella (197). Pues bien, la nanotecnología permite imitar dichas superficies, y podríamos imaginar un futuro en el que los objetos que utilizamos tuvieran la misma capacidad antibacteriana.

Uno de los principales problemas que nos encontramos es que los virus no se comportan igual que las bacterias. Sin embargo, el SARS-COV-2 es un virus cuyo material genético está contenido en el interior de una membrana lipídica, igual que las bacterias. Esta aproximación, que ha demostrado que desactiva las bacterias desestabilizando su membrana lipídica, merece ser explorada para el caso de virus envueltos.

Por ello, de modo inmediato, es necesario establecer protocolos experimentales que nos permitan conocer el riesgo de contagio a través de una superficie contaminada con cierta carga vírica y la dependencia con el tipo de superficie. Es necesario cuantificar dicho riesgo dependiendo del uso de dicha superficie (uso doméstico, uso en zonas altamente expuestas, en zonas de uso común por muchos usuarios no correlacionados...).

Por otro lado, y desde el punto de vista de la innovación a partir de una disciplina básica como es la ciencia de materiales, es lógico cuestionarse si las diferentes superficies que ahora creemos que son un riesgo, podrían convertirse en aliadas en nuestra lucha por la contención de esta

(196) Wang, J., Yang, W., Pan, L. et al. Prevention and control of COVID-19 in nursing homes, orphanages, and prisons [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *Environ Pollut.* 2020;266(Pt 1):115161. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115161>

(197) Ivanova, E.P., Hasan, J., Webb, H.K. et al. Natural Bactericidal Surfaces: Mechanical Rupture of *Pseudomonas aeruginosa* Cells by Cicada Wings. *Small.* 2012;8: 2489-2494. <https://doi.org/10.1002/sml.201200528>

pandemia y posibles pandemias futuras. Esto sería así si fuéramos capaces de dotar a las superficies de propiedades antivíricas y autolimpiables.

¿Cómo podemos conseguirlo? Son conocidas las propiedades antimicrobianas e, incluso antivíricas, de algunos metales y aleaciones basadas en cobre y zinc (198). También se ha estudiado la generación de capas con propiedades antimicrobianas sobre aleaciones de titanio de uso biomédico (199); en aceros inoxidable y el empleo de nanopartículas de plata adheridas a la superficie (200).

Además, algunos de los principales fabricantes de vidrio ofrecen también productos con actividad antimicrobiana. En todos los casos esta funcionalidad está directamente vinculada con la liberación de iones metálicos. Actualmente ya se comercializan baldosas y esmaltes cerámicos bactericidas. En la mayoría de estos productos su eficacia se consigue mediante la utilización de nanopartículas cerámicas y metálicas, principalmente de óxido de titanio (TiO₂) o de plata (Ag). La elevada superficie específica de las nanopartículas en relación al volumen, hace que se requiera mucha menos cantidad del metal para conseguir una elevada eficacia. Aunque por el momento no existen evidencias de que estos materiales cerámicos basados en nanopartículas sean eficaces frente al SARS-CoV-2, la nanotecnología presenta un amplio espectro de nuevas posibilidades para combatirlo (contención) y para prevenir nuevos rebrotes (prevención). Sin olvidar también el enorme potencial que presenta la nanotecnología en el diagnóstico y en el tratamiento de la COVID-19.

Hoy en día los aditivos antimicrobianos inorgánicos presentan un amplio abanico de nuevas posibilidades para prevenir y combatir enfermedades infecciosas. En los últimos años se han desarrollado vidrios y vitrocerámicas que pueden ser utilizados como aditivos antimicrobianos en polímeros, metales, cerámicas, pinturas, textiles, papel, etc. Estos nuevos materiales son de amplio espectro de actividad, presentan una gran resistencia al calor y a la descomposición, son fácilmente modificables para adecuarlos a las condiciones que requiera el producto al que se incorporen, lo que les convierte en materiales muy versátiles. Además, son materiales que se pueden considerar como seguros tanto para los seres vivos como para el medio ambiente. Su actividad se atribuye a la presencia del CaO ó de ZnO en su estructura. Ambos principios activos

(198) Noyce, J. O., Michels, H., Keevil, C. W. Inactivation of influenza A virus on copper versus stainless steel surfaces. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(8):2748-2750. <https://doi.org/10.1128/AEM.01139-06>

(199) Martínez-Pérez, M., Conde, A., Arenas, M.A. et al. The "Race for the Surface" experimentally studied: In vitro assessment of Staphylococcus spp. adhesion and preosteoblastic cells integration to doped Ti-6Al-4V alloys. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2019;173,876–883. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.10.076>

(200) Akbarzadeh, A., Kafshdooz, L., Razban, Z. et al. An overview application of silver nanoparticles in inhibition of herpes simplex virus. *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* 2018;46,263–267. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1307208>

se conocen que son viricidas, por ejemplo, el CaO es activo frente al virus de la influenza aviar (201) y el ZnO (202) frente al virus de la influenza H1N1.

En lo que se refiere a materiales poliméricos, la nanoestructuración de superficies, junto con la posibilidad de funcionalización química, es una herramienta que permite modificar su interacción con diferentes agentes microbianos (203). La posibilidad de imprimir mediante diferentes tecnologías una nanoestructura en materiales polímeros de uso cotidiano, que resulte agresiva a los microorganismos, se plantea como una estrategia a valorar.

El tema de la investigación y desarrollo en el campo de superficies de uso cotidiano es, por tanto, crucial para la contención de infecciones tanto víricas como bacterianas, procurando nuevas soluciones e instrumentos para la prevención y el control no sólo de la COVID-19 sino de futuras pandemias que pudiesen tener lugar. Abarca la investigación fundamental multidisciplinar, y la cooperación con sectores industriales dedicados a la fabricación de materiales de uso común que permitan su empleo con una mayor seguridad biológica.

3.1.4. Trasmisión en aguas residuales y lodos

Autores: Ana Allende; Pilar Domingo-Calap; Antonio Figueras; Iris Hendriks; Miren López de Alda; Eugenia Martí; Beatriz Novoa; Cristina Postigo; Gloria Sánchez

3.1.4.1. Antecedentes del estudio epidemiológico a través de las aguas residuales

La vigilancia epidemiológica basada en la utilización de muestras de aguas residuales ya se realiza desde hace décadas para la monitorización de distintos agentes patógenos y tóxicos que son excretados por las heces y la orina en una población. Un claro ejemplo es el poliovirus que, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la salud (OMS), debe someterse a vigilancia medioambiental en ausencia de casos de parálisis, siendo la forma más sencilla y rápida de monitorización mediante el análisis de las aguas residuales. De esta manera se puede detectar la excreción del virus por parte de la población de forma asintomática. Otro ejemplo muy utilizado es la monitorización de aguas residuales para la estimación del consumo de sustancias de abuso y exposición humana a contaminantes. Esta aproximación ha servido de inspiración en las etapas tempranas de la pandemia, de forma que varios grupos de investigación comenzaron a principios de marzo a analizar aguas residuales con el fin de conocer el alcance de la enfermedad en diversas poblaciones. El objetivo principal fue la correlación entre el número de personas contagiadas con COVID-19 con la concentración de RNA de SARS-CoV-2 en el agua residual.

(201) Thammakarn, C., Satoh, K., Suguro, A., Hakim, H., Ruenphet, S., Takehara, K. Inactivation of avian influenza virus, newcastle disease virus and goose parvovirus using solution of nano-sized scallop shell powder. *J Vet Med Sci.* 2014;76(9):1277-1280. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0158>

(202) Ghaffari, H., Tavakoli, A., Moradi, A. et al. Inhibition of H1N1 influenza virus infection by zinc oxide nanoparticles: another emerging application of nanomedicine. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0563-4>

(203) Adlhart, C., Verran, J., Azevedo, N.F. et al. Surface modifications for antimicrobial effects in the healthcare setting: a critical overview. *J. Hosp. Infect.* 2018;99,239–249. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.01.018>

3.1.4.2. SARS-CoV-2 en aguas residuales: factor de riesgo

Además de la mucosa respiratoria, el SARS-CoV-2 también replica a nivel del epitelio intestinal. Es habitual que los pacientes COVID-19 y portadores asintomáticos excreten concentraciones elevadas de virus en heces, independientemente de que haya o no sintomatología gastrointestinal o de la gravedad de la enfermedad. Por otro lado, se ha descrito que SARS-CoV-2 puede ser excretado en heces días antes del inicio de los síntomas, a lo largo de la enfermedad y hasta incluso varias semanas (entre 1 y 5) después de la negativización en muestras respiratorias (204).

En cuanto al papel de la transmisión fecal-oral de SARS-CoV-2, y por ende del posible papel del agua en su transmisión, todavía no se puede descartar, aunque las evidencias que tenemos hasta la fecha indican que es muy poco probable. Según la bibliografía existente, el SARS-CoV-2 se excreta en niveles de 10^2 a 10^8 copias de ARN por gramo de heces (205) aunque todavía son escasos los trabajos que demuestran la infectividad de estas muestras. Sin embargo, dicha posibilidad no se puede descartar totalmente porque hay ya varios estudios en los que se describe la presencia de SARS-CoV-2 infecciosos en muestras de heces de pacientes con COVID-19 (206).

Hasta la fecha disponemos de varios estudios sobre la presencia de material genético de SARS-CoV-2 en aguas recogidas a la entrada de estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) urbanas en niveles de 10^2 - 10^7 copias genómica por litro, pero cabe resaltar que la presencia de material genético en la salida de las EDARs es muy limitada. Concretamente, en un estudio realizado en la Región de Murcia, en la que se analizó el RNA de SARS-CoV-2 de más de 130 muestras de agua a la salida de los tratamientos secundarios y terciarios, solo 3 muestras obtenidas después del tratamiento secundario fueron positivas, y todas ellas con concentraciones de RNA muy bajas (86). Así pues, teniendo en cuenta todos estos aspectos, aunque admitiendo que el riesgo cero no existe, el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través del agua regenerada se prevé muy bajo.

3.1.4.3. Detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales como sistema de alerta temprana

El nuevo escenario mundial ocasionado por la aparición del SARS-CoV-2 ha cambiado nuestra forma de vida hasta extremos insospechados, y requiere de herramientas de detección precoz para la prevención de rebrotes. Independientemente de su estado inactivado o infeccioso, SARS-CoV-2 alcanza las aguas residuales a través de la excreción en heces y orina y su presencia constituye un sistema de alerta temprana mediante la detección del material genético presente a la entrada de las EDAR. Además, las aguas residuales también pueden recibir virus presentes en la cavidad oral y el tracto respiratorio superior que se eliminan durante la higiene personal.

(204) Wu, Y., Guo, C., Tang, L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-435. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)

(205) Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L., Wang, Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):411-412. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)

(206) Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., Shan, H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>

De manera retrospectiva, distintos estudios han detectado la presencia de material genético de SARS-CoV-2 en aguas de entrada de EDAR incluso antes de la declaración de casos por parte de las autoridades sanitarias, y los niveles detectados de SARS-CoV-2 en las aguas residuales reflejan la prevalencia de la infección en la zona analizada (207,208,209,210,211,86). Inicialmente los esfuerzos se centraron en el análisis de las aguas a la entrada de las EDARs, pero posteriormente los análisis se han ampliado a la determinación del material genético de SARS-CoV-2 en la línea de aguas (alcantarillado) y fangos de diferentes tipologías de EDAR, a fin de obtener información que permita detectar zonas de prevalencia del virus a una escala espacial menor (por ejemplo, a escala de barrio) y perfilar una imagen más clara del comportamiento de este virus en el saneamiento urbano. Todo ello ha impulsado la detección del RNA de SARS-CoV-2 en aguas residuales como un sistema rápido, económico y relativamente fácil de implementar en laboratorios distribuidos por todos los continentes.

Si se trabaja coordinadamente con los departamentos de Sanidad de cada Comunidad Autónoma se podría llegar a establecer, mediante modelos epidemiológicos, la relación entre la concentración de virus detectada en muestras de agua residual y el número de infectados. Además, si el muestreo se realizase en colectores, además de en la EDAR, aumentaría la precisión en la detección de sub poblaciones infectadas dentro de una localidad facilitando la aplicación de medidas de contención con el objetivo de que afecten a la menor cantidad de población posible.

Actualmente existen múltiples proyectos en desarrollo e iniciativas a nivel internacional, autonómico y local, y a partir de esta experiencia, el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico ha implementado una red de vigilancia epidemiológica nacional (VATar COVID-19), para la vigilancia periódica de SARS-CoV-2 en 30 estaciones de aguas residuales repartidas por toda España complementando a los proyectos en desarrollo por parte de las Comunidades Autónomas y entidades locales, en estrecha colaboración con las entidades públicas de saneamiento.

(207) Ahmed, W., Angel, N., Edson, J. et al. First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community. *Sci Total Environ.* 2020;728:138764. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138764>

(208) Haramoto, E., Malla, B., Thakali, O., Kitaji, M. First environmental surveillance for the presence of SARS-CoV-2 RNA in wastewater and river water in Japan. *Sci Total Environ.* 2020;737:140405. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140405>

(209) La Rosa, G., Iaconelli, M., Mancini, P. et al. First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy. *Sci Total Environ.* 2020;736, 139652. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139652>

(210) Lodder, W., de Roda Husman, A. M. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):533-534. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30087-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30087-X)

(211) Medema, G., Heijnen, L., Elsinga, G., Italiaander, R., Brouwer, A. Presence of SARS-Coronavirus-2 RNA in Sewage and Correlation with Reported COVID-19 Prevalence in the Early Stage of the Epidemic in The Netherlands [Published 2020 May 20]. *Environ Sci Technol Lett.* 2020;acs.estlett.0c00357. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00357>

3.1.4.4. Optimización de los métodos de toma de muestra, concentración y extracción para la implementación de la herramienta de alerta temprana

A pesar de las muchas iniciativas que se están desarrollando para el análisis de SARS-CoV-2 en agua de entrada de depuradora, todavía es difícil la comparación de resultados debido al amplio abanico de métodos utilizados que pueden tener influencia en el resultado final. Entre estos factores se incluyen: toma de muestras, concentración de las muestras, extracción del material genético, y detección mediante técnicas moleculares del RNA del SARS-CoV-2. Por tanto, la optimización de los métodos de detección del material genético del SARS-CoV-2 en aguas residuales y los estudios inter-comparativos son prioritarios para poder desarrollar procedimientos adecuados e implementar este método como una herramienta de alerta temprana.

La toma de muestras en las plantas depuradoras de aguas residuales es un paso clave a la hora de poder implementar el sistema, dado que de ello puede depender la concentración/detección de SARS-CoV-2 obtenida. Dependiendo de la localidad, las plantas depuradoras van a recibir aguas residuales de un número de habitantes muy variable. Además, otras variantes a tener en cuenta son la distancia de los colectores a la entrada de la planta y el caudal y la velocidad de entrada de agua a las plantas. Un aspecto clave será, en la medida de lo posible, tomar muestras integradas de agua representativas del periodo de estudio (normalmente 24 horas). Además, es importante anotar variables climáticas como la temperatura, así como posibles lluvias u otros eventos meteorológicos que puedan tener un efecto en las características finales de la muestra. También es necesario determinar el volumen de la muestra, que será dependiente de los análisis posteriores, principalmente del método de concentración de las muestras.

El primer paso para poder determinar la presencia del material genético del SARS-CoV-2 en aguas residuales es la concentración de las muestras. En el caso de las muestras de aguas residuales, al tratarse de muestras cuya información es limitada, según el manual de la OMS, se deben de adoptar medidas de un Laboratorio de Nivel 2 de contención biológica (NCB2). Es importante establecer un protocolo común para poder hacer comparativas entre localidades o regiones que permita detectar el RNA a bajas concentraciones. Desafortunadamente, a día de hoy no existe consenso en la elección del método de concentración de las muestras, y depende, en la mayoría de los casos, del equipamiento y fungibles disponibles del laboratorio. Los métodos más comunes son: floculación, ultrafiltración, y ultracentrifugación. Aunque existen trabajos que comparan alguno de los métodos mencionados anteriormente utilizando virus modelos (212), los resultados no son concluyentes y son necesarios más estudios con muestras positivas para SARS-CoV-2 o inoculadas externamente con el virus inactivado.

Otro de los puntos críticos es la elección de los métodos moleculares a utilizar para la cuantificación de SARS-CoV-2. La técnica más extendida en los laboratorios es la RT-qPCR, aunque existen otras técnicas como RT-LAMP o la PCR digital (ddPCR) que son igualmente válidas, aunque requieren de estudios para determinar su eficacia para este tipo de muestras. Al ser un virus emergente, los primeros sistemas de detección descritos se basaron en las

(212) Ahmed, W., Bertsch, P.M., Bivins, A. et al. Comparison of virus concentration methods for the RT-qPCR-based recovery of murine hepatitis virus, a surrogate for SARS-CoV-2 from untreated wastewater. *Sci Total Environ.* 2020;15; 739: 139960. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138764>

primeras secuencias publicadas, y posteriormente se ha visto que alguno de ellos no es capaz de detectar alguna de las nuevas variantes. Sin embargo, cada vez hay más estudios comparativos de las técnicas disponibles que permiten mejorar la sensibilidad y detección en las muestras. En el caso de las muestras ambientales es crucial determinar la presencia de inhibidores por ello es altamente recomendable incluir en cada análisis un control de proceso para asegurarse de que todos los pasos llevados a cabo para la detección del SARS-CoV-2 en las aguas residuales han sido correctos, preferiblemente, un coronavirus modelo o bien un virus con envuelta de características similares.

3.1.4.5. Necesidades futuras

La armonización y validación de protocolos es crucial para poder comparar la ingente cantidad de datos que se están generando en la actualidad, y en este sentido, tanto a nivel nacional como internacional, se han puesto en marcha distintas iniciativas. A modo de ejemplo la propuesta por la red Norman (213) y la Water Research Foundation (214) para la estandarización de métodos de detección de material genético del SARS-CoV-2, así como la promovida por el Joint Research Center (Feasibility assessment for an EUwide Wastewater Monitoring System for SARS-CoV-2 Surveillance) centrada en la realización de un ejercicio de monitorización basado en las aguas residuales para SARS-CoV-2, con el fin de intercambiar conocimientos y armonización de los protocolos que actualmente se están utilizando en los distintos países. Esta iniciativa se enmarca dentro del proyecto europeo SEWERS4Covid y hasta la fecha ya se han realizado dos muestreos en un número seleccionado de plantas de tratamiento de aguas residuales. Los datos y los métodos seleccionados se compartirán como referencia estándar para permitir la comparación directa entre las actividades de investigación individuales que se están llevando a cabo, con el fin de establecer un Sistema de Monitorización de Aguas Residuales para el SARS-CoV-2 armonizado en Europa (215). La participación en este ejercicio es gratuita y los resultados generados serán explotados conjuntamente. Esto incluye la organización de seminarios web y conferencias web una vez que los datos estén disponibles. El objetivo de todas estas iniciativas no es tanto tener un método universal, sino disponer de un panel de procedimientos que cumplan con unos requerimientos mínimos (por ejemplo, niveles de recuperación, límite de detección de la técnica, número de dianas a detectar, etc...) que deberán definirse en los próximos meses para garantizar la validez de los datos generados. Idealmente, esto permitirá tener varios procedimientos disponibles que dependiendo de las características de cada laboratorio o la disponibilidad de reactivos en el mercado hará decantarse por uno u otro.

Esta aproximación ha generado mucho interés por parte de distintos estamentos, como laboratorios privados, comunidades autónomas, ayuntamientos y grupos de investigación.

(213) NORMAN NETWORK. *Network of reference laboratories, research centres and related organisations for monitoring of emerging environmental substances*. [Internet]. 2020. Disponible en: www.norman-network.net

(214) The Water Research Foundation. *WRF Seeks Laboratories to Participate in SARS-CoV-2 Study*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.waterrf.org/news/wrf-seeks-laboratories-participate-sars-cov-2-study>

(215) EU, 2020. *CALL NOTICE Feasibility assessment for an EU-wide Wastewater Monitoring System for SARS-CoV-2 Surveillance*. [Internet]. [Consultado el 9, julio, 2020]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/call-notice-feasibility-assessment-eu-wide-wastewater-monitoring-system-sars-cov-2-surveillance>

Disponer de plataformas para el intercambio de información y protocolos facilitará la implantación de estos procedimientos de manera más rápida y eficaz y permitirá comparar resultados al nivel regional y nacional. A nivel internacional existen iniciativas en este sentido como “COVID-19 WBE Collaborative” (216).

La utilidad de esta aproximación depende en gran medida de la capacidad de la técnica para cuantificar los niveles de SARS-CoV-2 en una determinada población de una manera no invasiva y rápida. Por ello es muy importante generar sistemas de análisis de datos a tiempo real y plataformas que permitan analizar y visualizar los niveles de SARS-CoV-2 en cada punto de muestreo.

La implicación y colaboración con las distintas autoridades competentes es uno de los puntos clave para aprovechar el gran potencial de esta aproximación, ya que la información generada en cada uno de los puntos de muestreos puede ser decisiva en la toma de decisiones. En concreto es crítico alinear los datos obtenidos en aguas residuales, junto con otro tipo de información poblacional y epidemiológica, para anticiparse ante posibles rebrotes de la población por la COVID-19. En este respecto, teniendo en cuenta que ésta es una línea de investigación muy reciente, la colaboración que está existiendo entre los distintos organismos (p. ej. Universidades, centros de investigación, administración, entidades de saneamiento) está siendo ejemplar con muchos casos de iniciativas colectivas que están permitiendo avanzar de una forma consolidada en este tema.

3.1.4.6. Conclusiones

La epidemiología basada en aguas residuales es un enfoque prometedor de bajo coste que ha demostrado retrospectivamente que puede anticipar la detección de virus en poblaciones antes de que se detecten los casos clínicos.

La vigilancia de la presencia del SARS-CoV-2 en aguas residuales permite detectar la circulación del virus procedente no sólo de pacientes COVID-19 sino también de personas infectadas, pero asintomáticas.

Actualmente existen múltiples proyectos en desarrollo e iniciativas a nivel internacional, autonómico y local. Un ejemplo es la iniciativa del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico de implementar una red de vigilancia epidemiológica nacional (VATar COVID-19) que intenta incluir todas las comunidades autónomas.

Establecer métodos validados y accesibles, y protocolos de implementación para la vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 es de suma importancia para combatir con éxito esta pandemia y poder anticiparse a posibles rebrotes.

Cada vez más, existen estudios comparativos de las distintas técnicas que están actualmente disponibles y que permiten mejorar la sensibilidad y detección en las muestras de agua. En el caso de las muestras de aguas residuales, es crucial determinar la presencia de inhibidores, por lo que es altamente recomendable incluir en cada análisis controles internos del proceso para asegurarse de que todos los pasos llevados a cabo para la detección del SARS-CoV-2 en las aguas

(216) COVID-19 WBE Collaborative. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.covid19wbec.org>

residuales han sido correctos. A nivel internacional, existe actualmente una red liderada por el Joint Research Center (JRC), centrada en la realización de un ejercicio de monitorización basado en las aguas residuales para SARS-CoV-2, con el fin de intercambiar conocimientos y armonizar los protocolos que actualmente se están utilizando en los distintos países.

El análisis de las aguas residuales permite conocer la evolución de la pandemia en zonas relativamente acotadas, lo que debe utilizarse para detectar focos de infección.

3.1.5. Transmisión en instalaciones acuáticas, piscinas, mar, balnearios...

Autores: Victoria Moreno y Carlos Prieto

El parque de piscinas de uso público y colectivo en España es de unas 120.000 unidades, incluyendo las piscinas municipales cubiertas y recreativas al aire libre, las piscinas de centros deportivos y gimnasios privados, las piscinas de los alojamientos hoteleros, campings y agroturismo, las piscinas de centros wellness y de hidroterapia, los parques acuáticos y las piscinas en comunidades de propietarios. Además, la gran cantidad de kilómetros de ríos y, sobre todo, de playas, tan importantes para el turismo en España hacen que el conocimiento de cómo se comporta el virus SARS-CoV-2 en sus inmediaciones sea de gran importancia y relevancia en distintos sectores económicos.

En el informe realizado por el CSIC, ‘Transmisión de SARS-CoV-2 (causante de Covid-19) en Playas y Piscinas’ (217) se muestra que el agua no es un medio de infección en las piscinas correctamente tratadas y de acuerdo a sus condiciones higiénico sanitarias exigidas por ley. Se analizaron posibles vías de contagio en diferentes instalaciones acuáticas, piscinas, playas, ríos, etc.), concluyendo que la principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de secreciones respiratorias y el contacto cercano de persona a persona. Las aglomeraciones que pueden darse en las inmediaciones de piscinas y playas, así como los objetos de uso común pueden continuar sirviendo de mecanismo de contagio.

Las características del SARS-CoV-2 hacen que sea poco estable en medio acuoso. Esto es debido principalmente a que la cápside de proteínas que envuelve su núcleo de ARN está recubierta por una estructura lipídica que afecta su supervivencia y partición. De hecho, la web de los “Centers for Disease Control and Prevention” de EEUU (CDC) (218) confirma que el SARS-COV-2 no se ha detectado en el agua potable y que los métodos convencionales de tratamiento de agua potable deben eliminar o inactivar el virus que causa la COVID-19. La seguridad y calidad del agua en agua potable, piscinas comunitarias, jacuzzis, spas y áreas de juego queda garantizada con el cumplimiento de la normativa actual.

(217) Allende, A., de Andrés, A., Figueras Huerta, A., Grimalt, J.O., Prieto de Castro, C., Sánchez Moragas, G. *Informe sobre transmisión del SARS-CoV-2 en playas y piscinas* Digital CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/210734>

(218) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Frequently Asked Questions*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/water.html>

Sin embargo, en instalaciones acuáticas deportivas o recreativas (piscinas, spa, etc.), el uso correcto de agentes desinfectantes antimicrobianos habituales hace posible la inactivación del virus. La presencia de cloro libre -en la proporción óptima que al menos tiene que ser 0.5 mg/L, y preferiblemente 1-2 mg/L, en el agua como desinfectante u otros sistemas alternativos es suficiente para eliminar el virus. Igualmente se considera que la cloración por electrólisis salina es un método de desinfección eficaz.

Sin embargo, como la persistencia del virus en aerosoles infectados es de varias horas, su depósito por acción de la gravedad sobre superficies accesibles es lo que puede dar lugar a la transmisión al ser adquiridas indirectamente por contacto con elementos del entorno inmediato u objetos utilizados por personas infectadas (219). Por tanto, son estas zonas comunes las que deben ser vigiladas y desinfectadas con frecuencia.

En cuanto a la situación en ríos y playas, el problema podría provenir de las aguas residuales no tratadas. Según la bibliografía existente, se considera que, aunque el virus se excreta en grandes cantidades en heces, existe todavía relativamente escasa evidencia sobre su infectividad. Sin embargo, dicha posibilidad no se puede descartar totalmente porque hay estudios en los que se describe la presencia de virus infeccioso en muestras de heces de pacientes con COVID-19. La baja probabilidad de encontrar virus infecciosos en las aguas residuales tratadas sumado a la dilución en grandes masas de agua disminuye aún más el riesgo. Esto implica que la fracción que pueda alcanzar en el mar o en los ríos es reducida. Aún sin datos de la persistencia del SARS-CoV-2 en agua de mar, el efecto de dilución y de la presencia de sal, son factores que contribuyen a la disminución de la carga viral y a su inactivación (por analogía a lo que sucede con virus similares). Sin embargo, se debe tener especial precaución en zonas de agua remansada como pequeñas pozas, lagunas etc., especialmente si se sospecha que pueden recibir aguas residuales o gran cantidad de bañistas.

Volviendo a instalaciones en entornos artificiales, el agua de balnearios o instalaciones de aguas medicinales deben tener el mismo tratamiento de desinfección que las aguas de baño en piscinas, y en cuanto a sus zonas comunes exteriores deben observar las mismas medidas de precaución. Se puede añadir que en aquellos casos en los que el ambiente de las instalaciones se mantiene a temperaturas elevadas, como en el caso de las saunas y los baños de vapor, la alta temperatura (> 60 °C) debe reducir la supervivencia del virus.

El uso correcto de los agentes desinfectantes habituales en el tratamiento de las aguas destinadas al baño garantiza su idoneidad.

3.1.6. Métodos de desinfección: aire, piscinas y zonas acuáticas, ámbito hospitalario y en asistencia primaria, superficies (recubrimiento), textil...

Autores: Antonio Chica, Alicia de Andrés y Carlos Prieto

Las recomendaciones dirigidas a la desinfección de superficies para eliminar las posibilidades de permanencia del virus son especialmente importantes, por tanto, en los centros hospitalarios,

(219) *Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations.* World Health Organization. Scientific Brief. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

pero tampoco hay que descuidarse en otros ámbitos. En el artículo **¿Qué sabemos de la transmisión del SARS-CoV-2 en superficies?** en la revista Muy Interesante (220), J. M. Lagarón explica: **“En condiciones normales, en una habitación donde alguien haya estornudado o tosido fuerte, esas gotículas que llevan el virus van a acabar aterrizando si no se renueva el aire.** Cuando se depositan sobre una superficie tienen tiempos de vida razonablemente altos, generalmente de días. Por eso, **es importante desinfectar las superficies, especialmente aquellas en las que hay una elevada circulación de gente.** Por ejemplo, los carros de los supermercados, si estás infectado vas a dejar el virus ahí y la siguiente persona que lo use va a entrar en contacto”

Los métodos de desinfección habituales basados en la limpieza de superficies con líquidos son bien conocidos y homologados para su uso contra SARS-CoV-2 (221). Sin embargo, hay casos en los que no es posible su utilización por lo que se ha investigado la utilización de ozono y de radiación ultravioleta.

3.1.6.1. Desinfección con ozono

La exposición al ozono es conocida como una potente desinfección frente a un gran número de virus. Entre estos se encuentran, por ejemplo: Influenza, Herpes simplex virus, Rhinovirus, Adenovirus, Mouse Coronavirus, yellow fever virus, Vesicular Stomatitis Virus, Vaccinia virus) y actualmente se encuentra en estudio su acción sobre SARS-CoV-2.

En un trabajo reciente, pero anterior a la pandemia de Covid-19 (222) se estudia como el tratamiento con ozono es una barrera efectiva contra los patógenos virales, por lo que es una parte integral de muchos trenes de tratamiento de aguas y aguas residuales. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con ozono sigue siendo difícil de controlar, debido a la falta de métodos para rastrear la inactivación del virus en tiempo real. El objetivo de este trabajo fue identificar proxies fáciles de medir para monitorear la inactivación de virus durante el tratamiento de agua y aguas residuales por ozono. Los proxies considerados fueron la disminución de la absorbancia UV a 254 nm (UV254) y la carbamazepina (CBZ), un micropoluyente orgánico ubicuo con una tasa de disminución constante similar a la de los virus humanos. Los proxies, así como la inactivación de dos virus (MS2 coliphage y coxsackievirus B5) se midieron en aguas superficiales y en un efluente secundario de aguas residuales en función de la dosis específica de ozono (mgO / mg de carbono orgánico disuelto). La inactivación del virus fue rápida en ambas matrices, pero fue más eficiente en aguas superficiales. Esta tendencia también fue evidente cuando se evaluó la inactivación en función de la exposición al ozono para dar cuenta de la diferente demanda de ozono de los dos tipos de agua. Ambos proxies, así como la dosis específica de ozono, se correlacionaron con la inactivación del virus. Las correlaciones solo dependían débilmente de las especies de virus, pero, con la excepción de la reducción de CBZ, diferían entre los dos tipos

(220) González, V. *¿Qué sabemos de la transmisión del SARS-CoV-2 en superficies?*. Muy Interesante. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.muyinteresante.es/salud/articulo/que-sabemos-de-la-transmision-del-sars-cov-2-en-superficies-231593162465>

(221) Ministerio de Sanidad. *Productos virucidas autorizados en España*. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Listado_virucidas.pdf

(222) Wolf, C., Pavese, A., von Gunten, U., Kohn, T. Proxies to monitor the inactivation of viruses by ozone in surface water and wastewater effluent. *Water Res.* 2019;166;115088. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115088>

de agua. Finalmente, se establecieron relaciones predictivas utilizando modelos de poder bayesianos, para estimar la inactivación del virus en base a la medición de un proxy. Los modelos se aplicaron luego para estimar la inactivación de MS2 en un reactor de ozono a escala piloto que trata las aguas superficiales del lago de Zúrich. Todos los proxies arrojaron buenas estimaciones de la inactivación real de MS2 en la planta piloto, lo que indica que las relaciones de inactivación proxy establecidas en el laboratorio también se pueden aplicar a los reactores de flujo continuo. Este estudio confirma que el ozono es un desinfectante altamente eficaz para los virus tanto en aguas superficiales como en aguas residuales, y que la reducción de UV254 y CBZ puede usarse para rastrear la inactivación de virus durante el tratamiento de agua y aguas residuales.

En la desinfección con ozono, la toxicidad del ozono es un criterio muy importante a considerar cuando su uso está destinado a plantas de procesamiento de alimentos. En el trabajo de revisión (223), se reporta como la toxicidad del ozono depende de la concentración y la duración de la exposición (224). La Administración Federal de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) en EE. UU. y el Ejecutivo de Salud y Seguridad en el Reino Unido (225) especifican el límite de exposición permisible actual de 0.1 ppm al ozono para la exposición continua en el ambiente del lugar de trabajo durante un día de 8 h / 40 h semana y 0.3 ppm por un período de 15 minutos, que no debe excederse más de cuatro veces por día (226). Incluso si la baja concentración de ozono no es muy tóxica (227) la exposición a 0.1–1.0 ppm puede provocar síntomas como dolor de cabeza, sequedad de garganta, irritación del sistema respiratorio y ardor en los ojos, mientras que la exposición a 1.0–100 ppm puede provocar cansancio y pérdida de apetito (224). Por lo tanto, la presencia de dispositivos tales como respiradores y sistemas para la detección y destrucción de ozono en las instalaciones de procesamiento de alimentos se consideran de extrema importancia para la seguridad de los trabajadores (228).

3.1.6.2. Desinfección con radiación ultravioleta

A continuación se resume el informe publicado en Digital CSIC (229).

(223) Baggio, A., Marino, M., Innocente, N. et al. Antimicrobial effect of oxidative technologies in food processing: an overview. *Eur Food Res Technol.* 2020;246:669–692. <https://doi.org/10.1007/s00217-020-03447-6>

(224) Pascual, A., Llorca, I., Canut, A. Use of ozone in food industries for reducing the environmental impact of cleaning and disinfection activities. *Trends Food Sci Technol.* 2007;18:29–35. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2006.10.006>

(225) Ozone: health hazards and precautionary measures. Guidance Note EH38, 3rd edn. Health and Safety Executive (HSE). [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.hse.gov.uk/pubns/eh38.pdf>

(226) Karaca, H., Velioglu, Y.S. Ozone applications in fruit and vegetable processing. *Food Rev Int.* 2007;23(1):91–106. <https://doi.org/10.1080/87559120600998221>

(227) Bartlett, D., Faulkner, C.S., Cook, K. Effect of chronic ozone exposure on lung elasticity in young rats. *J Appl Physiol.* 1974;37(1):92–96. <https://doi.org/10.1152/jappl.1974.37.1.92>

(228) Khadre, M.A., Yousef, A.E., Kim, J.G. Microbiological aspects of ozone applications in food: a review. *J Food Sci.* 2001;66(9):1242–1252. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2001.tb15196.x>

(229) De Andrés, A., Prieto de Castro, C., Usera, F. *Informe sobre utilización de la radiación ultravioleta (UVC) para desinfección.* Digital CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/216311>

El uso de radiación ultravioleta en el rango entre 220 y 280 nm, dentro del llamado UVC, es común para la desinfección microbiana en muchos ámbitos desde hace ya muchos años. Su eficacia radica en que coincide con la región de absorción del ARN y del ADN (alrededor de 260nm) así como la de los lípidos y de algunos amino-ácidos (190 nm y 280 nm).

Existen numerosos estudios sobre la correlación entre dosis y tiempo de irradiación y la reducción de la concentración de distintos virus, bacterias y hongos *in vitro* para distintas longitudes de onda dentro del rango del UVC, así como en los rangos UVB (280-315 nm) y UVA (315-400 nm). Se reportan reducciones de más de 5 órdenes de magnitud (5 Log) de la concentración de estos microorganismos con fluencias típicamente en el rango 1-200 mJ/cm², demostrando que, en el caso de los virus, el UVC es el más adecuado. Para estos estudios se emplean distintas lámparas e incluso radiación sincrotrón. La banda de absorción del ADN (coincide con la del ARN) y las emisiones de distintas lámparas (222 nm para KrCl, 254 nm para Hg y 280 nm de XeBr). Por otro lado, el espectro de emisión de una lámpara de xenon presenta varios picos en el rango de interés. Existen ya lámparas LED con emisiones en el rango 255 a 280 nm aunque por el momento con menor eficiencia que las fluorescentes. Esto es debido a que las fuentes LED están en desarrollo, y hasta la actualidad, las existentes en el mercado emiten una menor intensidad lumínica que las lámparas fluorescentes.

Por debajo de 200 nm el aire absorbe de forma significativa la radiación, por lo que se denomina a esta región espectral, 200-10 nm, ultravioleta de vacío, pues sólo se propaga en vacío, resultando de poca aplicación para la desinfección de salas o espacios amplios por esta misma razón. El agua pura presenta una buena transparencia para longitudes de onda superiores a 200 nm, por lo que no altera la eficiencia del proceso y permite su empleo en la desinfección de aguas superficiales. Sin embargo, la presencia de partículas en suspensión y de microorganismos ocultos en las partículas, y la agregación de los microbios o esporas presentes en el agua reducen la eficacia (230). Esto es conocido porque también ocurre cuando la luz UV se utiliza para reducir la carga microbiológica en una sala (por ejemplo, un quirófano). En realidad, **la eficacia de la sanitización de área mediante luz UV es un proceso que es inseguro si previamente no se hace un estudio de puntos críticos y una desinfección manual sobre dichos puntos**. Todo esto es debido a que la luz UV no es nada penetrante, la UVC se extingue al intentar atravesar unas pocas micras de cualquier material, por lo que todo lo que haga sombra impide su efecto germicida.

Como se ha indicado, hay numerosos estudios publicados de este tipo enfocados a diversos virus y también al SARS-COV (231) pero no así para el SARS-CoV-2.

Aunque hay variaciones en cuanto a dosis y tiempos necesarios para inactivar los distintos virus, la variabilidad es suficientemente moderada como para considerar que la eficiencia para el

(230) Linden, Karl G., Sobsey, Mark D. *Report: Effectiveness of UV Irradiation for Pathogen Inactivation in Surface Waters*. [Internet]. EPA Grant Number: R829012, 2001-2005. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/ncer_abstracts/index.cfm/fuseaction/display.abstractDetail/abstract/1128

(231) Darnell, M. E., Taylor, D. R. (2006). Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products. *Transfusion*. 2006;46(10), 1770–1777. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00976.x>

SARS-CoV-2 no será muy diferente a otros coronavirus. En un reciente trabajo (232) se han estudiado los efectos viricidas de la irradiación UV-C sobre el SARS-CoV-2 y fueron evaluados experimentalmente para diferentes dosis de iluminación y concentraciones de virus (1000, 5, 0.05 MOI). Tanto la inactivación del virus como la inhibición de la replicación se investigaron en función de estos parámetros. A una densidad de virus comparable a la observada en la infección por SARS-CoV-2, una dosis de UV-C de solo 3.7 mJ/cm² fue suficiente para lograr una inactivación de 3 log, y se observó una inhibición completa de todas las concentraciones virales con 16.9 mJ/cm². Estos resultados son importantes para el desarrollo de nuevos métodos de esterilización para contener la infección por SARS-CoV-2.

En el caso de los equipos comerciales, se debería conocer el rango de longitudes de onda de la luz UV emitida y la potencia para poder conocer su eficacia en función de la distancia a la superficie que se pretende desinfectar. Sin embargo, este tipo de datos, en general, no son accesibles.

Un caso particular es el dispositivo propuesto por XENEX (233), Stibich y Stachowiak (de Xenex Disinfection Services, Texas, USA) presentaron un estudio (234) realizado en CNB-CSIC en el que los virus MERS-CoV, VV y IBDV **en medio líquido** utilizando suero fetal bovino (BSA), el efecto de la radiación UVC indicaba una eficacia reducida en cuanto a la desinfección. Sin embargo, para evitar el efecto de apantallamiento de la radiación se utilizó el Virus de la Estomatitis Vesicular (VSV) **depositado en una superficie seca** (en la cual mantiene su capacidad infectiva durante largos periodos de tiempo). En este caso, la reducción del título viral a partir de 5 minutos de exposición fue completa, demostrando una elevadísima eficacia germicida del dispositivo. Respecto a la escasa eficacia observada sobre virus en solución BSA, en la actualidad se desarrollan experimentos en el CNB-CSIC para tener datos en otros medios líquidos y en breve se dispondrá de resultados extrapolables al entorno urbano.

De hecho, están empezando a aparecer en el mercado distintos equipamientos específicos para el SARS-CoV-2, por ejemplo, para aviones (235).

Recientemente, la empresa Xenex (EEUU) ha reportado un estudio de su robot basado en lámparas pulsadas de xenon UVC (236) indicando una reducción de la presencia de SARS-CoV-2

(232) Bianco, A., Biasin, M., Pareschi, G. et al. UV-C irradiation is highly effective in inactivating and inhibiting SARS-CoV-2 replication. *medRxiv* 2020.06.05.20123463 <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20123463>. (version posted June 7, 2020).

(233) CECLE. *El Sistema de desinfección hospitalaria XENEX, finalista de los Premios Europeos de Limpieza e Higiene 2017*. Revista Limpiezas. [Internet]. 2017 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: https://www.revistalimpiezas.es/actualidad/el-sistema-de-desinfeccion-hospitalaria-xenex-finalista-de-los-premios-europeos-de-limpieza-e-higiene-2017_20171205.html

(234) Stibich, M., Stachowiak, J. The microbiological impact of pulsed xenon ultraviolet disinfection on resistant bacteria, bacterial spore and fungi and viruses. *South African Journal of Infectious Disease*. 2016;31(1):12-15. 10.4102/sajid.v31i1.103.

(235) Moore, Samuel K. *Flight of the GermFalcon: How a Potential Coronavirus-Killing Airplane Sterilizer Was Born*. IEEE Spectrum. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://spectrum.ieee.org/tech-talk/aerospace/aviation/germfalcon-coronavirus-airplane-ultraviolet-sterilizer-news>

(236) *Xenex LightStrike Robot Destroys SARS-CoV-2 (Coronavirus) in 2 Minutes; First & Only UV Disinfection Technology Proven to Deactivate COVID-19 Virus*. XENEX Disinfection Services. [Internet]. 2020 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: <https://www.xenex.com/resources/news/xenex-lightstrike-robot-destroys-sars-cov-2-coronavirus-in-2-minutes/>

de cuatro ciclos logarítmicos en apenas dos minutos (reivindica ser la primera y única tecnología probada para la desinfección de SARS-CoV-2). La validación ha sido efectuada en los laboratorios del “Texas Biomedical Research Institute” (237). La empresa CLECE comercializa el robot de desinfección por xenón pulsado LightStrike™ de Xenex (238) y sigue colaborando en su desarrollo con el laboratorio de CNB-CSIC.

Sin embargo, estas pruebas de laboratorio, son difícilmente extrapolables a las situaciones reales por lo indicado anteriormente referente a las sombras que se pueden producir.

No es descartable que exista este tipo de estudios para el SARS-CoV-2 pero que no se publiquen por intereses comerciales hasta la salida al mercado de los equipamientos desarrollados. En CNB-CSIC está planeada la realización de experimentos para la validación de varias propuestas de utilización de distintos rangos de luz UV (rango de 220 nm, UV solar, UVC) para diferentes aplicaciones, como, por ejemplo, UVC en la desinfección de las cintas de las escaleras mecánicas y también para la verificación de nuevos equipamientos comerciales (Xenex y robot diseñado por Matachana).

También hay numerosos estudios sobre la eficiencia, en general usando lámparas pulsadas de xenon, para la desinfección germicida de distintas superficies, tanto poyatas y mesas como pequeños objetos, en distintas ubicaciones en los **hospitales**, desde UCIs a salas de cambio (vestuarios), demostrando una importante mejora en la desinfección con repercusión en la reducción de contagios. **En general se considera que éste método no debe sustituir la limpieza con desinfectantes standard sino combinarse con ellos** (239). En cualquier caso, la combinación de ambos métodos debe realizarse siguiendo un procedimiento adecuado para no dar lugar a una falsa seguridad que resulte contraproducente.

Para resumir, la inactivación de los virus es muy eficiente mediante UVC, sin embargo, tiene varios problemas que hay que tener en cuenta:

- La penetración de esta radiación es muy reducida en casi todos los materiales por lo que se realiza una limpieza muy superficial.
- Cualquier partícula, como por ejemplo el polvo, da lugar a sombras que protegerán al virus
- La rugosidad de las superficies pueden dar lugar a sombras.

(237) *Tested efficacy of the Xenex LightStrike Robot against SARS-CoV-2*. Texas Biomedical Research Institute. [Internet]. 2020 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: <https://www.txbiomed.org/coronavirus/coronavirus-covid-19-research-projects/>

(238) *La tecnología de desinfección Xenex, única certificada para acabar con el coronavirus*. El Español. [Internet]. 2020 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: https://www.elespanol.com/ciencia/tecnologia/20200514/tecnologia-desinfeccion-xenex-unica-certificada-acabar-coronavirus/489451417_0.html

(239) Casini, B., Tuvo, B., Cristina, M.L. et al. Evaluation of an Ultraviolet C (UVC) Light-Emitting Device for Disinfection of High Touch Surfaces in Hospital Critical Areas. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(19),3572. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193572>

- La banda C de la luz ultravioleta (UVC) es una radiación que el ojo humano no detecta y que, sin embargo, es perjudicial por lo que puede dar lugar a accidentes en caso de mal uso. Durante el proceso de irradiación, no debe estar presente ninguna persona.

Por tanto, se puede concluir que el uso de radiación UV en el rango 220-270 nm es muy adecuado para la desinfección de microorganismos y de virus presentes en el aire, y en superficies lisas y sin partículas. Se debe prestar especial atención a las sombras producidas por cualquier objeto (incluso microscópico) que evite la llegada de la radiación sobre la superficie a desinfectar. La combinación con métodos tradicionales de desinfección es necesaria en zonas de alta contaminación.

En definitiva, la concepción y desarrollo de nuevos equipamientos diseñados para la desinfección mediante la combinación de irradiación ultravioleta con otros métodos (ozono, aspiración mecánica,...) resulta muy interesante para una desinfección completa de superficies inaccesibles por desinfectantes líquidos.

En cuanto a las superficies de alto grado de manipulación, sería recomendable la utilización preferente de materiales con superficies viricidas, pero también existen métodos avanzados basados en ozono y en irradiación con luz ultravioleta que pueden resultar imprescindibles en los casos en los que los métodos tradicionales con productos líquidos no puedan ser utilizados.

3.2. PROTECCIÓN ESPECÍFICA DE LAS MUCOSAS FRENTE A LA ENTRADA DEL SARS-CoV-2

Autoras: M^a Luisa Coderch, Julia Revuelta y Lara Lloret

Además del distanciamiento social, la única protección corporal utilizada para la contención de la pandemia ha sido el uso de mascarillas y otros elementos de defensa para no entrar en contacto físico con las gotículas y aerosoles que transportan el virus. Sin embargo, teniendo en cuenta que las vías de entrada del SARS-CoV-2 son las mucosas nasales y bucales (con una tasa de replicación del virus de hasta 10 veces superior en la mucosa nasal con respecto a su tasa de replicación en los alvéolos pulmonares), la protección de las mucosas nasales y bucales adquiere un enorme interés.

En este sentido, la búsqueda de formulaciones asépticas para garganta, nariz y ojos y, por otro, el aumento del efecto barrera de sus mucosas disminuyendo su permeabilidad para minimizar o prevenir la penetración del SARS-CoV-2 son objeto de investigación científica en la actualidad para frenar el contagio en esa primera etapa.

El desarrollo de nuevas formulaciones obtenidas en investigaciones en curso hará posible una reducción de las infecciones que puede llegar al control y erradicación de la epidemia.

En una evaluación virológica realizada a pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de Munich (240) se demostró que existía una alta tasa de replicación y de desprendimiento viral en la garganta durante la primera semana de síntomas. Se recogieron muestras de esputo que mostraron altos niveles de ARN viral, pudiéndose aislar partículas virales infecciosas tanto de los

(240) Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581,465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

hisopos faríngeos como de las muestras de esputo. Este resultado es clave, ya que implica que el nuevo coronavirus no tiene que viajar a los pulmones para replicarse y que la cavidad bucofaríngea puede funcionar como un reservorio de producción del virus. Esto significa que la transmisión se produce con más facilidad de lo que se pensaba inicialmente y que es posible que, tras un periodo de replicación masiva en la garganta en el que no se habría detectado ninguna irregularidad a nivel pulmonar, una enorme carga vírica llegue repentinamente a los pulmones o a otros órganos como la laringe o la tráquea, produciendo efectos devastadores en muy poco tiempo. Debido a las similitudes genéticas entre el nuevo virus y el virus original del SARS, los investigadores inicialmente habían asumido que, al igual que el virus del SARS, el nuevo coronavirus se dirigiría predominantemente a los pulmones haciendo así más difícil la transmisión de humano a humano. Sin embargo, estos estudios demostraron que el SARS-CoV-2 difiere bastante en cuanto a su tejido diana preferente, teniendo enormes consecuencias tanto para la transmisión como para la propagación del virus. Ante estos hechos, resulta evidente la importancia de reducir la carga viral en la lengua y en la cavidad bucofaríngea. Para ello se están estudiando actualmente el impacto de enjuagues con sustancias antisépticas como la clorhexidina, el peróxido de hidrógeno o la povidona yodada. El enjuague con peróxido de hidrógeno al 3% es útil en la prevención de las infecciones bucales y tiene también una acción antiviral. Recientemente, se ha demostrado que es eficaz en la eliminación de SARS-CoV-2 sobre superficies inanimadas. Por otra parte, la povidona yodada es un antiséptico reconocido y su aplicación nasal está siendo valorada en la prevención de infecciones por SARS-CoV-2. Una de las ventajas de este tipo de sustancias es que ya son utilizadas de manera regular por odontólogos con lo que su utilización a nivel oral está ya establecida. En el estudio coordinado por el CSIC (después de alguna sugerencia del Dr. Javier Xercavins) que se encuentra actualmente en marcha, los enfermos de COVID-19 están divididos en tres grupos: a uno de los grupos se les hace realizar enjuagues con peróxido de hidrógeno, a otro con povidona yodada y al tercer grupo se le utiliza como control, por lo que no deben realizar ningún enjuague. En todos los pacientes se determina la carga viral de SARS-CoV-2 por PCR cuantitativa en el frotis nasofaríngeo al ingreso, a las 48 horas de finalizar los enjuagues y a los 7 días del primer frotis. Una vez finalizado el periodo de recogida de datos se evaluará la utilidad de los enjuagues orales en la disminución de la carga viral. Estudios preliminares (241) apuntan a que el uso de enjuagues bucales con antisépticos ayudaría a disminuir la carga viral y, por lo tanto, a reducir la gravedad de la enfermedad, así como la transmisión.

Otra posible estrategia para evitar una alta tasa de replicación y de desprendimiento viral en la garganta sería proporcionar una capa de protección a la mucosa.

Resultados recientes de distintos grupos de investigación indican que, igual que otras familias de virus, el SARS-CoV-2 utiliza carbohidratos presentes en la superficie de las células epiteliales para adherirse y progresar en la infección. Se propone que el virus se adhiere a polisacáridos de la superficie celular (sulfatos de heparano) a través de la proteína spike (S), situada en la envoltura viral. Esta sería una etapa previa a la unión de la proteína spike (S) al receptor celular ACE2. El objetivo de la investigación sería desarrollar un spray basado en polisacáridos miméticos de los sulfatos de heparano. Estos miméticos se unirían a la proteína spike (S) del virus y actuarían, de este modo, como una trampa señuelo, evitando que el virus se adhiera a

(241) Herrera, D., Serrano, J., Roldán, S., Sanz, M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic?. *Clin Oral Investig.* 2020;24(8):2925-2930. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03413-2>

las células epiteliales y, por tanto, frenarían el proceso de infección. Además, los polisacáridos sulfatados tienen excelentes propiedades mucoadhesivas, lo que facilitará que tras la aplicación del spray se unan a la mucosa formando una capa viscosa y de acción prolongada en el tiempo. De este modo, las partículas de virus que lleguen a la garganta quedarían atrapadas en dicha capa protectora y, como consecuencia, perderían capacidad infectiva. Incluso en el caso de que la infección ya haya comenzado, las partículas virales provenientes de la replicación en la célula infectada quedarán también atrapadas en la barrera formada por los polisacáridos sulfatados, evitando así que nuevas células se infecten, inhibiendo la propagación de la infección hacia la zona pulmonar y disminuyendo, por consiguiente, la gravedad de la infección.

Esta estrategia está avalada por datos clínicos que demuestran que la administración de un spray de carragenano, un polisacárido sulfatado, conduce a una reducción significativa de la carga viral y previene nuevas infecciones para el virus de la gripe.

Es ampliamente conocida la permeación del SARS-Co-2 a través de la mucosa nasal u oral en contraste con la baja penetración a través del tejido queratinizado, del estrato córneo de la piel. Esto se debe principalmente a la diferente composición de lípidos y las estructuras de empaquetamiento que forman. Se ha demostrado que, para la piel, el principal determinante de la función de barrera es el contenido de lípidos del estrato córneo epidérmico, en lugar del grosor o el número de capas de corneocitos presentes. En el estrato córneo de la piel, las ceramidas, los ácidos grasos y el colesterol son los lípidos principales que determinan la barrera de permeabilidad. La mucosa oral consiste en tejido conectivo conocido como lámina propia cubierta por un epitelio escamoso estratificado. La mucosa oral está cubierta por un epitelio estratificado, muy similar en su patrón de maduración al de la piel, que proporciona una barrera contra el insulto por sustancias endógenas o exógenas presentes en la cavidad oral y también evita la pérdida de material del tejido subyacente. Se puede encontrar diversidad morfológica, que va desde regiones de mucosa ortoqueratinizada a mucosa no queratinizada.

En general, se acepta que la resistencia a la difusión de la mucosa oral / nasal se asocia principalmente con los lípidos intercelulares de las capas externas del tejido. La naturaleza del material intercelular será, por lo tanto, un determinante importante de la permeabilidad del epitelio oral. En los epitelios orales queratinizados, los componentes lipídicos presentes son similares a los de la epidermis; Los componentes principales son los lípidos neutros, que consisten principalmente en ceramidas y acilceramidas y se derivan de las laminillas de los gránulos de recubrimiento de membrana. El epitelio de las regiones orales no queratinizadas no contiene acilceramidas o acilglicosilceramidas y pequeñas cantidades de ceramida, sino cantidades relativamente altas de glicosilceramida. Las ceramidas están presentes solo en pequeñas cantidades en epitelios no queratinizados, no existe un mecanismo para convertir la glicosilceramida en ceramida, como ocurre en el epitelio queratinizado. También deben tenerse en cuenta otras características fisiológicas que distinguen los tejidos de la mucosa de la piel, como una vasculatura extensa, su superficie húmeda y la presencia de moco. Los tejidos de la mucosa están cubiertos de moco, que tiene carga negativa, y contiene grandes glicoproteínas denominadas mucinas. La mucosidad y la saliva juegan un papel importante durante la penetración y pueden contribuir a la capa de barrera de los tejidos de las mucosas.

Actualmente existe una investigación en marcha que tiene como objetivo reforzar la mucosa, aumentar su efecto barrera, disminuir su permeabilidad para rebajar o prevenir la penetración de SARS-CoV-2, otros virus e incluso contaminantes, toxinas, etc. Se aplicarán diferentes formulaciones basadas en lípidos similares a los presentes en otros tejidos queratinizados para prevenir la entrada de virus o contaminantes en la mucosa. Se aplicará un modelo de virus para

estudiar su permeabilidad en las mucosas. Se realizarán estudios de cinética de absorción y permeación de la piel para evaluar la modificación de su permeabilidad a través de las mucosas. Probablemente esta innovación no proporcionará una protección completa, sin embargo, la disminución de la permeabilidad de alguna manera evitará parcialmente la penetración del virus a nivel sistémico. Esta innovación podría pertenecer a los estudios de resistencia al SARS-CoV-2 pudiendo proteger a las personas en general y en particular al sanitario de ser infectado por el SARS-CoV-2.

3.3. PROYECTOS EN LA TEMÁTICA TRANSMISIÓN Y CONTENCIÓN QUE SE DESARROLLAN EN EL CSIC

TRANSMISIÓN Y CONTENCIÓN	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1,2] Transmisión de SARS-CoV2 por el aire: detección en hospitales y tecnologías innovadoras	Antonio Alcamí (CBM)	Detección de la presencia del virus en el aire de forma rápida y en tiempo real, para el seguimiento de la transmisión en ambientes públicos. La tecnología podría aplicarse a muestras clínicas.
	[1,3,5] Role of water in SARS-CoV-2 transmission	Gloria Sánchez Moragas (IATA)	Se determina la presencia de SARS-CoV-2 potencialmente infeccioso en plantas de tratamiento de aguas residuales y se verifica la eficacia de las prácticas actuales de desinfección del agua para la inactivación del coronavirus. Se evalúa además el potencial de la detección del SARS-CoV-2 en las aguas residuales como alerta temprana de la infección.
	[1,3,5] Development of Antiviral Biodegradable FFP3 Multilayers for Protective Face Mask Applications Based on Electrospun Nanofibers	Jose M ^a Lagarón (IATA)	Desarrollo y puesta en el mercado de mascarillas y filtros antivirales y biodegradables del tipo FFP2 y FFP3.
	[1] Erradicación de la transmisión por contacto indirecto del SARS-CoV-2 mediante el desarrollo de superficies antimicrobianas con aditivos antimicrobianos inorgánicos	Adolfo Fernandez y Belén Cabal (CINN)	Desarrollo de superficies antimicrobianas con aditivos inorgánicos capaces de eliminar o reducir la carga viral. Como agentes activos de esta funcionalidad antimicrobiana se evalúan una serie de novedosos antimicrobianos inorgánicos y/o nanopartículas. Se evaluarán mediante diferentes estrategias tecnológicas que permitan desarrollar recubrimientos con estos materiales sobre diferentes sustratos: cerámicos, poliméricos y metálicos

	[1] Textiles y recubrimientos poliméricos funcionales recargables con previsible actividad Anti-SARS-CoV-2	Paula Bosch (ICTP)	Incorporación a materiales polímeros de grupos funcionales con propiedades antivirales, para la producción de textiles, recubrimientos y dispositivos filtrantes de aire.
	[1] Evaluación de la presencia y de la eficiencia de desinfección de SARS-CoV-2 en superficies y aire de autobuses de transporte público	Teresa Moreno (IDAEA)	Determinar la carga vírica en el aire y en superficies en autobuses del transporte público, y comprobar el efecto de posibles acciones a implementar en la reducción de la probabilidad de contagio en su interior.
	[1] Desactivación de SARS-CoV-2 en el aire en recintos cerrados	Miguel Angel Bañares (ICP)	Se desarrollan catalizadores conformados porosos para instalación en filtros de ventiladores y recirculadores de aire que permitan eliminar el virus de forma eficaz y económica a temperaturas moderadas, sin que la presencia de humedad ambiental limite su eficacia
	[2] Determinación de la presencia de SARS-CoV-2 en muestras ambientales y su potencial transmisión indirecta.	Pilar Domingo y Rafael Sanjuan (UV-I2SYSBIO)	Análisis de la presencia del SARS-CoV-2 en muestras ambientales. Vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 en aguas residuales. Posible transmisión indirecta del SARS-CoV-2
	[1] Desarrollo y fabricación de hisopos por impresión 3D para la elaboración de kits de extracción de muestras COVID19: validación hospitalaria de su uso	Juan Rodriguez Hernandez (ICTP)	Fabricación aditiva (impresión 3D) de dispositivos de toma de muestra basados en el material de espirometría (boquilla y filtro) para mejora del diagnóstico de asintomáticos.
	[4] Desarrollo y validación experimental de sistemas de esterilización y descontaminación para la inactivación del SARS-CoV-2	Fernando Usera (CNB)	Laboratorio de nivel de contención biológica 3 (NCB-3) seguro y operativo e infraestructura adecuada para el desarrollo de proyectos que evalúan y validan la eficacia sobre la inactivación de SARS-CoV-2 de desinfectantes en superficies, ambientes y materiales contaminados, sistemas de esterilización y descontaminación, germicidas, etc.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] PROYECTOS CON EMPRESAS; [4] AYUDAS CNB; [5] FINANCIACIÓN AUTONÓMICA.

3.4. EL PAPEL DEL DIAGNÓSTICO FRENTE A LA PANDEMIA

Autores: Pilar Marco y César Fernández

El papel del diagnóstico en el caso de la COVID-19 es muy relevante por varias razones. Entre ellas se encuentra en primer lugar el hecho de que los test son imprescindibles para identificar a los infectados y tratarlos apropiadamente, además de aislarlos para reducir la propagación del virus. Las pruebas permiten a su vez la identificación de personas que podrían haber estado expuestas al virus SARS-CoV-2, lo cual es crucial para conocer el estado inmunológico de un individuo o de la población en general. Por otro lado, los resultados de las pruebas diagnósticas son indicadores valiosos para conocer las tasas de infección locales y nacionales, proporcionando datos objetivos que son determinantes para que las autoridades tomen decisiones y realicen las intervenciones adecuadas.

Sin embargo, a pesar de la centralidad del diagnóstico en esta pandemia, existe una confusión significativa e información errónea sobre qué tipos de pruebas están disponibles, qué pueden decirnos o no pueden decirnos cada una de ellas, así como su nivel de precisión dependiendo del estadio de la enfermedad. Con este escenario, el objetivo de este documento es proporcionar información sobre los tipos de pruebas, como realizarlas y como utilizarlas para los diferentes propósitos en los que el diagnóstico es una herramienta indispensable.

3.4.1. Tipos de test

Desde una perspectiva amplia, podemos distinguir entre dos tipos de test (véase Figura 1)

- A. **Test víricos:** detectan el virus SARS-CoV-2, incluyen los conocidos test PCR (Polymerase Chain Reaction) o test moleculares, que detectan el material genético del virus
- B. **Test que detectan la respuesta del cuerpo humano a la infección.** Incluyen los denominados test serológicos, que detectan anticuerpos producidos por el sistema inmunológico del paciente, si bien también pueden detectarse otros tipos de biomarcadores.

3.4.1.1. Test Víricos

Se pueden distinguir fundamentalmente dos subtipos:

- A1. Los que detectan el **material genético (RNA, Ribonucleic Acid)** del virus, habitualmente mediante la técnica **RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)**, citada anteriormente, para amplificar el material genético, si bien existen otras técnicas alternativas para hacerlo (véase más adelante, sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).
- A2. Los que detectan otros componentes del virus como podrían ser las **proteínas** estructurales (**pruebas de antígeno**).

¿Quién se debe realizar un TEST VIRICO?

En base a la evolución de la enfermedad y la permanencia del virus en el paciente desde el inicio de la infección hasta su recuperación, estos test están dirigidos a

- Individuos con signos o síntomas compatibles con COVID-19
- Individuos asintomáticos con sospecha, confirmada o no, de exposición reciente al SARS-CoV-2, con el fin de controlar la transmisión

- Individuos asintomáticos sin sospecha o sin exposición confirmada al SARS-CoV-2 para identificación temprana en entornos especiales como podrían ser hospitales, centros de salud, residencias u otros entornos laborales
- Individuos para los que es necesario determinar la resolución de la infección, y tomar así decisiones relacionadas con la interrupción de las precauciones estrictas de control de la transmisión, el regreso de los profesionales de la salud a su lugar de trabajo o la interrupción de las medidas de aislamiento.
- Individuos sometidos a pruebas para fines de vigilancia de salud pública para el SARS-CoV-2. Así pues, el uso de estas pruebas puede ser de interés para la identificación precoz de la exposición al virus, detectar vías de transmisión o caracterizar tendencias.

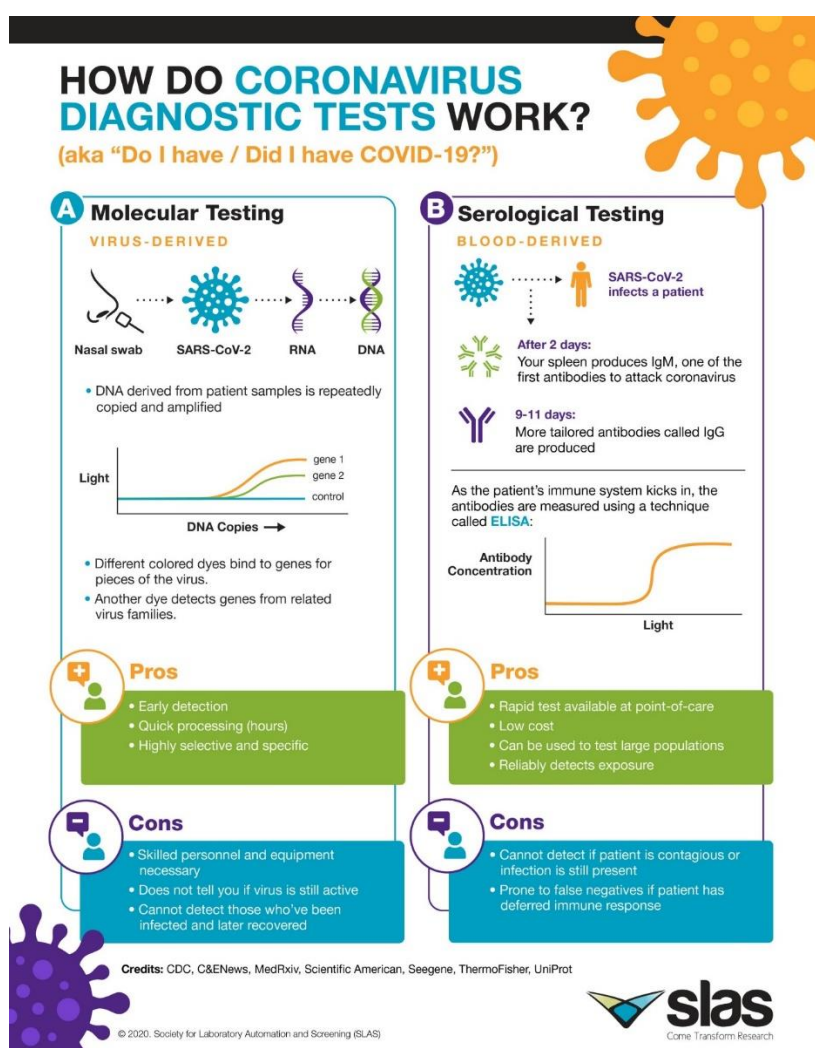


Figura 1. Infografía mostrando cómo funcionan los principales tipos de test de diagnóstico que actualmente se utilizan en clínica, junto con sus principales ventajas y limitaciones [extraído de SLAS, (242)]

(242) Society for Laboratory Automation and Screening (SLAS). *Infografía: How do coronavirus diagnostic tests work?*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://slas.org/SLAS/assets/File/covid-19/Coronavirus-Diagnostic-Tests-04-13-20.pdf>

3.4.1.2. Funcionamiento de los test basados en la detección de RNA viral

Las pruebas de RT-RCP son las recomendadas actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) para el diagnóstico de la COVID-19. Son las utilizadas en caso de tener síntomas o de haber estado en contacto con alguien cuyo resultado haya sido positivo. Suelen necesitar entre 24 y 48 h para proporcionar resultados. Algunas pruebas se pueden realizar en el punto de atención al paciente (PoC, Point-of-Care), lo que significa que los resultados pueden estar disponibles en menos de una hora. Aunque otras muestras están en fase de estudio, actualmente en el ámbito clínico estas pruebas se realizan utilizando muestras orofaríngeas o nasofaríngeas (hisopos o lavados, véase sección 3.4.2). **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

A. RT-PCR (Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction) utiliza marcadores fluorescentes para detectar la presencia de material genético específico de cualquier patógeno, en este caso el virus SARS-CoV-2. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un proceso que amplifica (replica) un segmento pequeño y bien definido de DNA muchos cientos de miles de veces, facilitando así su detección. La transcripción inversa (RT) convierte el RNA en DNA, lo cual constituye una etapa esencial para el caso de los virus RNA como el SARS-CoV-2, porque sólo el DNA puede copiarse, o amplificarse mediante PCR (véase **Figura 2**).

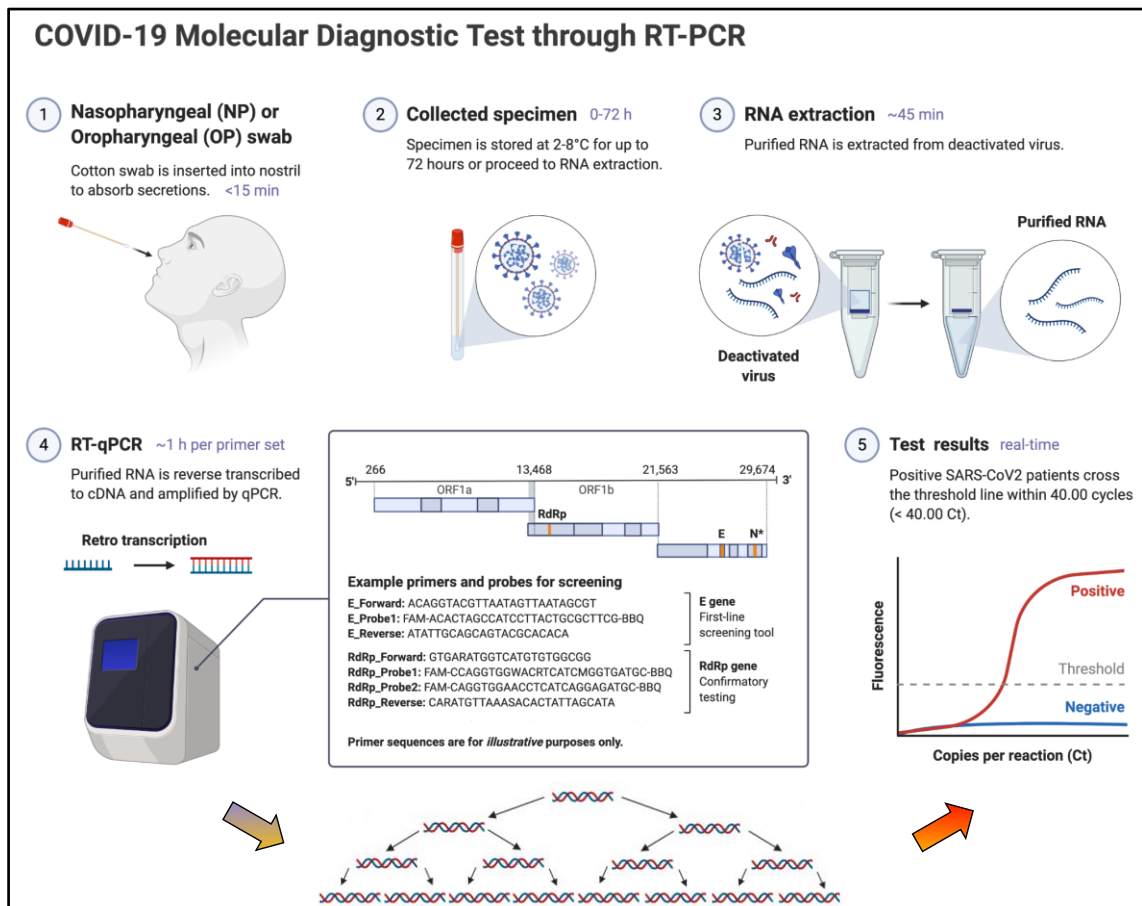


Figura 2. Esquema del funcionamiento de un Test de tipo RT-PCR [extraído de The Covid Project (243)]

(243) COVID-19 Testing Project. *COVID-19 Molecular Diagnostic Test through RT-PCR*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://covidtestingproject.org/faq.html>

En primer lugar, la muestra se trata con varias soluciones químicas que eliminan sustancias como proteínas y grasas y que solo extraen el RNA presente en la muestra. Este RNA extraído es una mezcla del propio material genético de la persona y, si está presente, el RNA del virus. Una vez extraído, la RT-PCR comienza con la conversión del RNA genómico viral en DNA mediante la DNA polimerasa dependiente de RNA o transcriptasa inversa (RT). Esta reacción se basa en pequeños cebadores de secuencias de DNA diseñados para reconocer específicamente secuencias complementarias en el genoma viral de RNA y la transcriptasa inversa para generar una copia corta de DNA complementario (cDNA) al RNA viral. En la RT-PCR en tiempo real, la amplificación de DNA se controla a medida que avanza la reacción de PCR. Esto se realiza usando sondas de DNA con secuencias específicas marcadas con moléculas fluorescentes y una molécula de desactivación (*quencher*). Luego, un sistema automatizado repite el proceso de amplificación durante aproximadamente 40 ciclos hasta que se puede detectar el cDNA viral. Cada ciclo suele consistir en 2-3 pasos a diferentes temperaturas. Las temperaturas usadas y el tiempo aplicado en cada ciclo dependen de gran variedad de parámetros entre los que se encuentran el tipo de enzima utilizada, la concentración de iones divalentes y de los dNTP (desoxirribonucleótidos-trifosfato) utilizados para polimerizar el nuevo DNA, la temperatura de unión de los cebadores, así como la longitud del DNA que se desea amplificar. La RT-PCR en tiempo real permite obtener los resultados casi de inmediato mientras el proceso aún está en curso, mientras que la RT-PCR convencional sólo proporciona resultados al final del proceso.

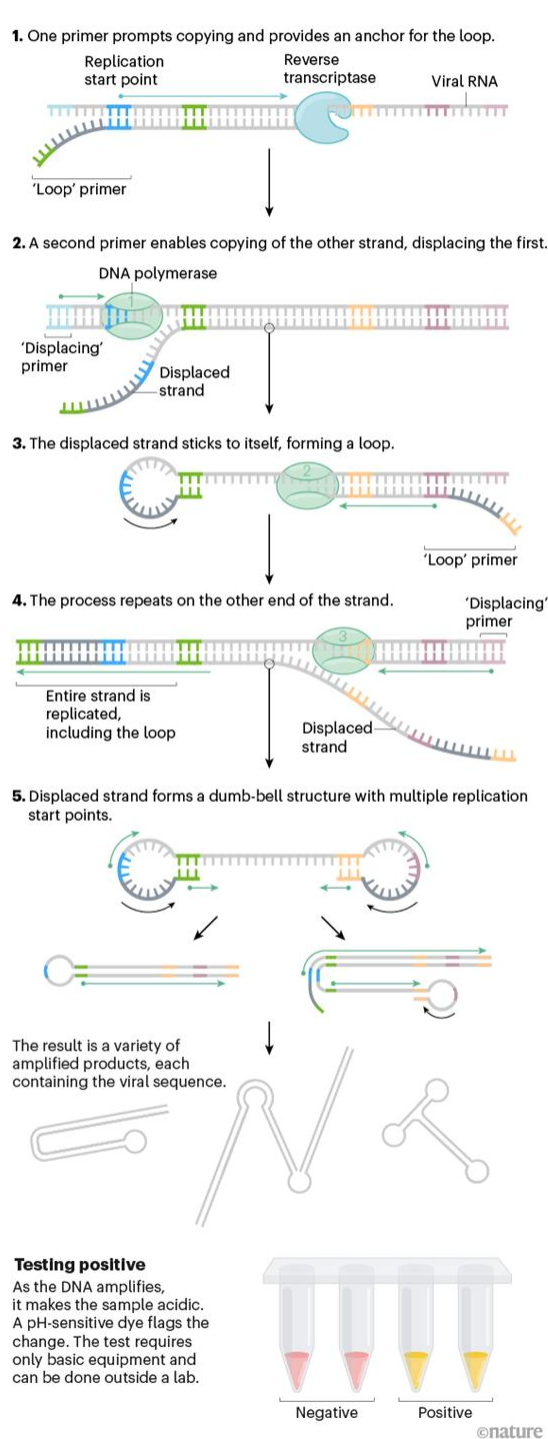


Figura 3. Esquema del funcionamiento de la tecnología basada en RT-LAMP (extraída de Guglielmi, G (245)).

de una amplificación rápida de material genómico viral junto con una lectura basada en color o luz, y que a diferencia de la RT-PCR se puede realizar a temperatura constante. Utiliza dos enzimas, así como un conjunto de cuatro a seis cebadores cortos diseñados para reconocer diferentes fragmentos del genoma viral. Estos fragmentos no solo ayudan a comenzar la copia, como en RT-PCR, sino que también permiten que las cadenas de DNA recién copiadas formen

➤ En el caso de la COVID-19, la carga viral se estima en función del número de ciclos de replicación (Ct, cycle threshold) de la PCR necesarios para poder detectar una señal fluorescente. Valores de Ct bajos se atribuyen a mayor carga viral. En general, un valor de Ct menor de 40 se informa clínicamente como PCR positivo.

Hasta la fecha, la mayoría de los test utilizan la tecnología RT-PCR en tiempo real seleccionando diferentes regiones genómicas de SARS-CoV-2, incluidas las regiones ORF1b u ORF8, y la de la nucleocápside (N), la proteína de la espiga (S, Spike), el RNA dependiente de RNA- polimerasa (RdRP) o genes de la proteína de envoltura (E, Envelope).

El proceso completo se puede realizar en 1 o 2 etapas, dependiendo de los reactivos y kits utilizados. La realización de estas pruebas necesita de 1 a 3 horas, y se pueden procesar cientos de muestras a la vez. Los resultados pueden ser cuantitativos o, simplemente, usarse para indicar la presencia o ausencia de infección. En iteraciones cuantitativas o cualitativas, las pruebas de RT-PCR requieren un equipo especial y técnicos de laboratorio capacitados para obtener e interpretar correctamente los resultados.

Aunque la tecnología RT-PCR en tiempo real es la más comúnmente utilizada, existen otras aproximaciones para amplificar y/o detectar el RNA viral, entre las que se incluyen las conocidas como RT-LAMP, CRISPR o RPA, que se describen a continuación. Un resumen comparativo de las prestaciones de todas estas técnicas se muestra en la Tabla 1. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

B. RT-LAMP (Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification): se trata

estructuras en bucle que pueden amplificarse mucho más rápidamente que en la PCR estándar (véase **Figura 3** (244)).

La amplificación del DNA determina que se acidifique el medio, lo cual permite detectar la presencia del virus mediante la incorporación de un cromóforo sensible al pH. Debido a su simplicidad, esta técnica se ha implementado en dispositivos PoC (Point-of-Care, realización en el lugar de recogida de la muestra). Sin embargo, es menos preciso y solo se pueden procesar unas pocas de muestras a la vez.

C. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats): utiliza la acción de segmentación y direccionamiento altamente específica de los sistemas CRISPR-Cas para localizar y cortar una parte específica de la secuencia del RNA del SARS-CoV-2. La acción de escisión da como resultado una señal visual que indica la presencia del virus. Las pruebas basadas en CRISPR pueden ser más rápidas que la PCR, si se combinan con LAMP, y no requieren el equipo especializado que requiere la PCR.

El sistema tiene 2 componentes principales: la secuencia CRISPR, que está diseñada para incluir RNAs guía que coinciden con partes del genoma viral, y la enzima Cas, que corta el RNA donde coincide la secuencia CRISPR. Estos sistemas se descubrieron por primera vez en bacterias, como una especie de respuesta inmune bacteriana a las infecciones virales. Las diferentes enzimas Cas (Cas 9, Cas 13, etc.) escinden diferentes tipos de ácidos nucleicos. El uso de CRISPR para COVID-19 requiere usar un Cas que pueda reconocer y escindir RNA (en lugar de DNA). Cas12 es una enzima de este tipo, y se utilizó recientemente en el sistema DETECTR (DNA Endonuclease-Targeted CRISPR Trans Reporter) para el diagnóstico rápido de SARS-CoV-2, con poca reactividad cruzada (245). El test proporciona resultados en menos de 40 min y se ha implementado en un formato de tira reactiva (Lateral Flow Assay) para su utilización con extractos de RNA obtenidos a partir de hisopos nasofaríngeos. En un estudio piloto los autores reportan un 95% de sensibilidad clínica para el caso de pacientes positivos y un 100% para el caso de pacientes negativos.

Para utilizar diagnósticos basados en CRISPR es necesario diseñar RNAs guía, complementarios al RNA viral (estos dirigen la enzima Cas al gen viral, donde puede escindir el RNA y a su vez activan dicha enzima) y utilizar sondas fluorescentes o colorimétricas, habitualmente biotiniladas o bien provistas de una molécula tipo “*quencher*” con capacidad para inhibir la señal. Si la sonda permanece intacta, este “*quencher*” evitará su detección; pero si la sonda ha sido escindida por la enzima Cas, entonces se podrá detectar la señal. Las sondas fluorescentes y el RNA guía se mezclan con la muestra del paciente. La sonda se escindirá únicamente si el RNA guía se une al RNA viral. Una vez que la enzima Cas ha reconocido el RNA viral, también puede escindir la sonda emitiendo así fluorescencia o color. Este tipo de tests se encuentran muchas veces implementados en tiras de flujo lateral, lo que permite un análisis sencillo y rápido del RNA viral.

D. RPA (Amplification con recombinasa polimerasa): detecta secuencias de DNA a través de coincidencias precisas de una enzima llamada recombinasa que puede separar (desplazar) cadenas de DNA y luego amplificar genes virales específicos. En el caso del SARS-CoV-2, se

(244) Guglielmi, G., The explosion of new coronavirus tests that could help to end the pandemic. *Nature* 2020, 583, 506-509.

(245) Broughton, J.P, Deng, X., Yu, G. et al. CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nature Biotechnology*. Published online April 16, 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41587-020-0513-4>

requiere también el uso de una transcriptasa inversa para convertir el RNA en DNA. Al igual que RT-LAMP, este método también es isotérmico, lo que significa que solo se necesita una temperatura para llevar a cabo la reacción. La reacción provoca la amplificación exponencial del DNA de manera rápida y fácil, sin necesidad de usar muchos reactivos.

La recombinasa divide las dos cadenas de DNA y luego es estabilizada mediante unas proteínas especiales. Los cebadores están diseñados para oponerse en el mismo tramo de DNA, de modo que cada vez que se completa la extensión, hay 2 copias resultantes de DNA. Esto contribuye a la rápida amplificación. La unión constante de los cebadores y la apertura por recombinasa también contribuyen a la amplificación rápida y exponencial. Este método de amplificación es rápido, muy sensible y requiere muy poco DNA como material de partida. Sin embargo, los cebadores deben diseñarse cuidadosamente y controlar la temperatura, de modo que las enzimas puedan ensamblar y desensamblar adecuadamente el DNA.

Tabla 1. Sumario de las principales características, ventajas y desventajas de las técnicas moleculares para la detección de RNA vírico

RNA TEST (tiempo)	Características	Ventajas	Desventajas
RT-PCR (2-4 h)	Presencia de una infección activa. Detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2. Cuantitativo o cualitativo (sí / no). LOD ≈ 100 virus mL ⁻¹	↑↑Especificidad ↑↑Sensibilidad Alta capacidad de procesamiento de muestras Permite adaptarse en caso de mutaciones	Necesita extraer el RNA lo que alarga el tiempo de análisis 1-2 h más Diseño exacto de cebadores y sondas Requiere personal especializado Equipamiento especial
LAMP (15-60 min)	Presencia de una infección activa. Detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2. Cualitativo (si/no) LOD ≈ 125 virus mL ⁻¹	↑↑Especificidad ↑↑Sensibilidad Muy rápido Isotérmico Adaptable a sistemas PoC	Necesita extraer el RNA lo que alarga el tiempo de análisis 1-2 h más Diseño exacto de cebadores y sondas No es cuantitativo
RPA (15-60 min)	Presencia de una infección activa. Detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2. Cualitativo (si/no) LOD ≈ 125 virus mL ⁻¹	↑↑Especificidad ↑↑Sensibilidad Muy rápido Isotérmico Necesita menos equipamiento	Necesita extraer el RNA lo que alarga el tiempo de análisis 1-2 h más Diseño exacto de cebadores y sondas No es cuantitativo
CRISP (15-60 min)	Presencia de una infección activa. Detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2. Suele acoplarse a LAMP, pero no es imprescindible	↑↑Especificidad ↑↑Sensibilidad Muy rápido Isotérmico Necesita menos equipamiento	Necesita extraer el RNA lo que alarga el tiempo de análisis 1-2 h más Diseño exacto de cebadores y sondas

Fiabilidad de los test basados en la detección de RNA viral

La fiabilidad depende de los genes de RNA que la técnica detecte, del tipo de muestra y del momento de recolección de la muestra (véase Figura 4*Error! No se encuentra el origen de la referencia.*). Normalmente las casas comerciales reportan valores de sensibilidad para el caso de pacientes positivos superior al 95%, sin embargo, algunos estudios reportan valores inferiores. A modo de ejemplo, estudios realizados en China por Zhao y colaboradores²⁵⁵, con

173 pacientes diagnosticados positivos para SARS-CoV-2 mostraron que la detectabilidad de la técnica RT-PCR utilizada disminuyó desde el 66.7%, en muestras recolectadas hasta el día 7 del inicio de la infección al 45.5% durante los días 15-39 (255). Esto indicaría que no siempre la sensibilidad es superior al 95% como sería deseable, con lo cual el porcentaje de falsos negativos podría ser importante y tener un impacto muy negativo en el control de la pandemia.

No obstante, tal como se ha mencionado anteriormente, una variedad de causas puede influir en la fiabilidad de la técnica, y este es uno de los motivos por el cual diferentes estudios proporcionan distintos valores de fiabilidad. A continuación, se discuten algunos de estos factores:

- **Genes de RNA detectados:** diferentes fabricantes han puesto en el mercado test que detectan distintos genes de RNA, si bien los genes que codifican las proteínas E, N, S, la polimerasa dependiente de RNA (RdRp, RNA-dependent RNA polymerase) y/o la ORF1, son las dianas más frecuentes. De forma individual, las sensibilidades para cada uno de estos genes son comparables, excepto para la sonda del cebador RdRp-SARSr que tiene una sensibilidad ligeramente más baja, probablemente debido un desajuste (*mismatch*) en el cebador reverso (246). Sin embargo, hay que destacar, que en la mayoría de las ocasiones los test PCR incorporan la detección de 3 o más secuencias, con lo cual se incrementa la fiabilidad del test en cuanto a su sensibilidad y especificidad, en lo que hace referencia a las secuencias de genes seleccionados.

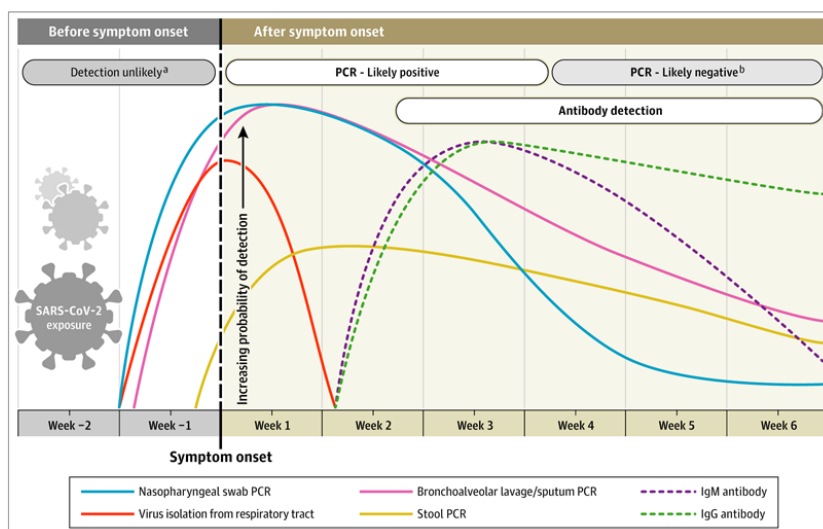


Figura 4. Evolución de la aparición de los diferentes marcadores de la infección a lo largo de la enfermedad. Puede observarse como el virus podría detectarse incluso antes de la aparición de los síntomas en muestras nasofaríngeas, orofaríngeas y otras muestras del tracto respiratorio. Los anticuerpos aparecerían más tarde, permaneciendo en el suero durante varias semanas. Es de interés, mencionar la detección del virus en las heces durante varias semanas (extraída de Sethuranam et al. (247)).

(246) Nalla, A. K., Casto, A. M., Huang, M. W., et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol* 2020, 58 (6). doi: 10.1128/JCM.00557-20. <https://jcm.asm.org/content/58/6/e00557-20>

(247) Sethuranam N. et al. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020, 323, 2249

- **Momento de la toma de muestra:** tal como se pone en evidencia en la Figura 4, la probabilidad de detección del virus es alta durante las primeras semanas, incluso antes de la aparición de los síntomas en la mayoría de pacientes sintomáticos, es posible detectar el RNA viral en muestras de hisopos nasofaríngeos el día 1 desde el inicio de los síntomas, alcanzando el nivel máximo durante la primera semana. Durante este periodo el virus habitualmente se detecta con valores de Ct inferiores a 40, por lo que el resultado suele ser positivo si el paciente está infectado. Esta positividad comienza a disminuir en la semana 3 y posteriormente se vuelve indetectable. Sin embargo, se ha observado que los valores de Ct obtenidos en pacientes hospitalizados gravemente enfermos son más bajos que los valores de Ct de los casos leves, y que la PCR puede permanecer positiva más allá de 3 semanas después del inicio de la enfermedad, mientras que en la mayoría de los casos leves el resultado negativo (248). No obstante, se debe hacer notar que una PCR positiva después de 3 semanas no necesariamente indica la presencia de virus viables (249).

A pesar de lo anteriormente expuesto, en algunos casos, se ha detectado RNA viral más allá de la semana 6 después de la primera prueba positiva. También se han notificado algunos casos positivos después de 2 pruebas de PCR negativas consecutivas realizadas con 24 horas de diferencia, sin que se haya podido encontrar una explicación constatable de los motivos. Por otro lado, también se han descrito casos en los que fue imposible detectar el virus en cultivos después del día 8 desde el inicio de la enfermedad, lo que podría atribuirse a una disminución de la infectividad después de la primera semana. Este es el motivo por el que se considera que la fiabilidad del test disminuye después de la primera semana.

- **Tipo de muestra:** la probabilidad de detectar la infección en función del tiempo es diferente para cada tipo de muestra. La Figura 4 muestra la diferencia en la probabilidad de detección del virus en muestras del tracto respiratorio, hisopos nasofaríngeos, lavados alveolares, esputo o heces a lo largo de las diferentes semanas del progreso de la infección (248). La positividad de la PCR disminuye más lentamente en el esputo, dando lugar a resultados positivos cuando los análisis de muestras de hisopos nasofaríngeos son claramente negativos. De la misma manera, en un estudio realizado en Zhejiang (China) con 96 pacientes confirmados de padecer COVID-19, se observó que la PCR realizada con muestras de heces se mantuvo positiva en 55 pacientes (57%) durante varios días, incluso semanas, siendo el resultado de los análisis de muestras nasofaríngeas negativos, sin que estos resultados se pudieran correlacionar con la gravedad clínica (249). La persistencia del virus en el esputo y las heces podría ser similar según algunos autores (250). Por otra parte, un estudio realizado con diferentes tipos de muestra de 205 pacientes de 3 hospitales de Hubei Shandong (provincia de Pekin, China), confirmados de estar infectados por SARS-CoV-2, mostraron que las muestras de lavado alveolar eran las que proporcionaban un número más elevado de resultados positivos (93%), seguidos del esputo (72%), el frotis nasal (63%) y el frotis faríngeo (32%).

(248) Shufa, Z., Jian, F., Fei, Y. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369:m1443. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>

(249) Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581,465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

Principales ventajas de los Test basados en la detección del RNA viral (A1)

- Permiten la detección del virus en etapas tempranas de la infección
- Elevada especificidad
- Elevada sensibilidad durante el periodo en el que el paciente está sufriendo la infección
- Actualmente, existen ya en el mercado algunos dispositivos de tipo PoC, que podrían proporcionar resultados en menos de una hora.

Limitaciones de los Test basados en la detección del RNA viral

- Habitualmente este tipo de pruebas deben enviarse a un laboratorio centralizado para ser analizadas.
- Los test deben realizarse por personal especializado
- Precisan de equipamiento específico
- El proceso puede demorar entre 1 y 2 días una vez que el laboratorio las reciba.
- No proporcionan información sobre si el individuo se hubiera podido recuperar de una infección sufrida anteriormente
- Su coste y su complejidad ha impedido su uso de forma masiva, particularmente al inicio de la crisis sanitaria y en zonas desfavorecidas

3.4.2. Test basados en la detección de antígenos virales

Los test de antígenos están habitualmente basados en formatos de inmunoensayo con una configuración de tipo sándwich como la que se muestra en la *Figura 5*. En general, para este tipo de test se utilizan dos anticuerpos de tipo IgG producidos especialmente para reconocer epítopos o antígenos diferentes del virus, o bien dos anticuerpos que reconocen el mismo antígeno, pero han estado producidos en especies animales diferentes. Uno de ellos, denominado *anticuerpo de captura*, se encuentra inmovilizado en un soporte sólido, mientras que el otro denominado *anticuerpo de detección*, es el que se utiliza para la visualización del reconocimiento molecular, ya sea directamente, o utilizando un bioreactivo secundario, como podría ser un anticuerpo secundario (anti-IgG), marcado, tal como se muestra en la figura. El marcaje puede ser un enzima que cataliza la generación de un cromóforo, moléculas fluorescentes o nanopartículas con propiedades ópticas u electroquímicas.

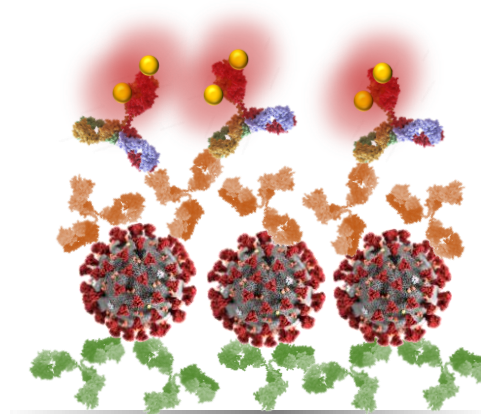


Figura 5. Esquema mostrando el reconocimiento de antígenos virales a través de un formato inmunoquímico de tipo sandwich. El ensayo utiliza dos anticuerpos producidos específicamente para capturar y detectar el virus. La visualización de la presencia del virus, se realiza mediante el uso de un anticuerpo secundario anti-Ig marcado.

En este tipo de test, la selección de las proteínas diana que estos anticuerpos van a reconocer, así como la estrategia utilizada para producir los anticuerpos, es clave pues tiene un impacto directo sobre la sensibilidad y la especificidad analítica de la técnica. Es necesario tener en cuenta criterios de inmunogenicidad y homología estructural con otros virus con los que esas proteínas diana puedan compartir secuencias debido a su cercanía filogenética.

El genoma del SARS-CoV-2 codifica aproximadamente 25 proteínas implicadas en la infección y la replicación (250). Entre ellas, están incluidas cuatro proteínas estructurales como son la proteína **Spike (S)**, **Envelope (E)**, **Membrane (M)** y **Nucleocapsid (N)** (véase Figura 6). Estudios clínicos realizados con sueros de pacientes recuperados de COVID-19 sugieren que los anticuerpos neutralizantes se producen fundamentalmente contra las proteínas **S** y **N**, por lo que éstas son las dianas más habituales para producir anticuerpos específicos contra el virus. Sin embargo, hay que tener en consideración que otros coronavirus presentan un genoma muy similar, expresando a su vez proteínas estructurales con un elevado grado de homología con las de SARS-CoV-2. Así pues, cuando se analizaron diez secuencias del genoma del SARS-CoV-2 de nueve pacientes inicialmente identificados en China, se observó que éstas exhibían un 88% de

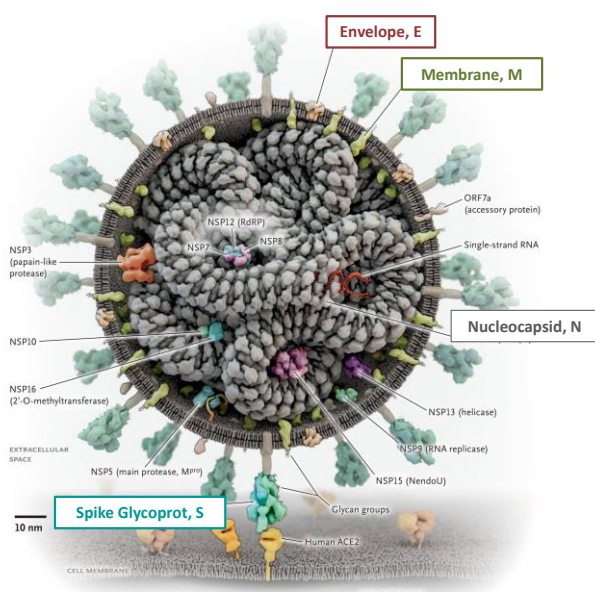


Figura 6. SARS-CoV-2 viral proteins. The main structural proteins are highlighted (from (251), slightly modified)

identidad con otros dos coronavirus similares al SARS procedentes de murciélagos, batSL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, recolectados en Zhoushan (este de China) en 2018. La homología fue del ~ 79%, ligeramente inferior, con el virus del SARS (2002) (SARS-CoV) y de aproximadamente un 50% con MERS-CoV, causante del síndrome respiratorio agudo (251). En este sentido, en el CUADRO DE TEXTO 1 se detallan algunas de las características de las principales proteínas estructurales del SARS-CoV-2 y su homología con otras proteínas de virus relacionados

Los test inmunoquímicos de antígenos pueden llevarse a cabo en diferentes configuraciones (véase más adelante, sección 3.4.4.3.), siendo los más

habituales las técnicas de tipo **ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)** o **CLIA (chemiluminiscent immunoassay)** y los **LFIA (Lateral-flow immunoassay)**

Ventajas de los test de antígenos

- Son mucho más sencillos de realizar que los test de PCR.
- Se trata de tecnologías rápidas que pueden proporcionar resultados en 15-90 min, dependiendo de la configuración inmunoquímica empleada.
- Son fácilmente implementables en dispositivos PoC, lo que facilita su uso para el rastreo masivo o en regiones desfavorecidas, proporcionando resultados en 15-30 min.

(250) Parks, J. M., Smith, J. C. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *New England Journal of Medicine* 2020, 382 (23), 2261-2264. doi: 10.1056/NEJMcibr2007042. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr2007042>

(251) Venter, M., Richter, K., Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. *Journal of Clinical Pathology* 2020, 73 (7), 370-377. <http://orcid.org/0000-0003-2696-824X>

- El coste económico de estas pruebas es bajo

Limitaciones de los test de antígenos

- Requieren una elevada inversión económica y de tiempo para desarrollar anticuerpos de elevada calidad y test robustos y reproducibles. La producción de anticuerpos con las características necesarias puede ser un proceso complejo y lento.
- En líneas generales, la sensibilidad analítica conseguida con los test actuales es inferior a la de la PCR, lo cual significa que la carga viral ha de ser mayor para que pueda detectarse la infección a través de este tipo de pruebas. Existe pues el riesgo de un porcentaje de falsos positivos superior al considerado aceptable para minimizar el riesgo de que una persona infectada pueda seguir propagando la infección debido a un diagnóstico erróneo.

Consideraciones generales relacionadas con los TEST VIRICOS: En el momento de preparar el presente informe (Julio de 2020), las únicas pruebas recomendadas por la OMS para diagnosticar una infección activa son las basadas en la detección de material genético del virus SARS-CoV-2, si bien estas técnicas difícilmente podrán responder de forma eficaz y totalmente satisfactoria a una demanda elevada, como es la generada en esta pandemia (300 millones de pruebas al día, test que se pudieran realizar de forma rutinaria antes de ir a trabajar o entrar a la escuela, etc.). En cambio, las pruebas de antígeno, que detectan la presencia de proteínas virales en una muestra biológica, como la saliva o el tejido extraído de la cavidad nasal, presentan una serie de ventajas que podrían dar respuesta a esa necesidad. De hecho, ya existen pruebas similares de uso masivo para la detección de la faringitis estreptocócica, la influenza, la tuberculosis, el VIH y otras enfermedades infecciosas. Sin embargo, hasta ahora, solo dos pruebas de antígenos para el SARS-CoV-2 han recibido la autorización de uso de emergencia (EUA) por parte de la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos (FDA). En Europa, y según la base de datos FINDDX, existen hasta 21 test de antígenos con marcaje CE, pero su fiabilidad está todavía en discusión.

CUADRO DE TEXTO 1: Características de las principales proteínas estructurales del virus SARS-CoV-2 en cuanto a homología con las proteínas de otros virus relacionados.

Glycoproteína Spike (S): Es un complejo trimérico **S1-S2-S2'**. La proteína **S1** es responsable de la unión del virión a la membrana celular al interactuar con el receptor ACE2 (human angiotensin-converting enzyme) del huésped, iniciando la infección. Ello ocurre a través del dominio de unión al receptor (RBD, Receptor Binding Domain). La proteína **S2** media la fusión del virión y las membranas celulares al actuar como una proteína de fusión viral de clase I. La unión al receptor ACE2 humano y la internalización del virus en los endosomas de la célula huésped inducen cambios conformacionales. La proteína **S2'** actúa como un péptido de fusión viral que se desenmascara después de la escisión de S2 como consecuencia del endocitosis. Se ha podido demostrar que la secuencia de aminoácidos de la proteína **S** se encuentra muy conservada en relación a otros coronavirus. Así pues, comparten aproximadamente el 76% y el 97% de las identidades de aminoácidos con SARS-CoV y RaTG13. En relación a las RBD la homología es del 74% y del 90.1% para los mismos virus. A su vez, existen grados de homología inferiores, pero también relevantes con el coronavirus respiratorio canino (36.93 %), el bovino (38.42%) o el entérico humano (37.68%), a los que determinados pacientes podrían haber estado expuestos. Un desglose de los dominios funcionales de la proteína **S**, basado en la secuencia **S** del SARS-CoV, revela que la **S1** está menos conservada (64% de identidad) que la **S2** (90% de identidad). Dentro de **S1**, se encontró que la región N-terminal (NTD, N-terminal domain) está menos conservada (51% de identidad) que la RBD (RBD; 74% de identidad frente SARS-CoV y 90.1% frente a RaTG13), que es parte del subdominio C-terminal. Sin embargo, curiosamente, al analizar de forma más precisa la unión al receptor (es decir, la región de los residuos en contacto directo con el receptor ACE2), la identidad entre las dos secuencias cae al 50%¹.

Nucleocapside (N). Empaqueta el RNA de la cadena positiva del genoma viral en forma de una ribonucleocapsida helicoidal (RNP) y desempeña un papel fundamental durante el ensamblaje del virión a través de sus interacciones con el genoma viral y la proteína de membrana M. Desempeña un papel importante para mejorar la eficiencia de la transcripción del RNA viral subgenómico, así como replicación. Es la más abundante en los coronavirus, ha mostrado ser extremadamente inmunogénica y también presenta un elevado grado de homología con otros coronavirus. Así pues, la proteína **N** del SARS-CoV-2 muestra una homología superior al 99% con la del coronavirus de murciélago RaTG13, del 90.3% con la del SARS-CoV y del 88 % con la del pangolín CoV. La homología con otros coronavirus es inferior, pero todavía relevante: MERS-CoV (48.49%, Bovine CoV, 38.94%, Canine CoV, 38.35 %, Human Enteric CoV, 38.35%, etc ^{1a,2}.

Envelope (E). Existe en forma monomérica y homo-pentamérica. Se le han atribuido multitud de funciones relacionadas con la infección, replicación, diseminación y estimulación de la respuesta inmune, pero juega un papel fundamental en la morfogénesis y el ensamblaje del virus. La alineación de secuencias proporciona evidencia de una alta homología con otros virus investigados, conservándose incluso los mismos plegamientos, incluso para aquellos virus donde la homología es inferior. La alineación múltiple de secuencias de la proteína E revela que esta proteína de SARS-CoV-2 es 100% idéntica al coronavirus del murciélago (Bat CoV) y al del pangolín (Pangolin CoV) y ligeramente inferior, alrededor del 95%, con la misma proteína del SARS-CoV. Cuando se comparó con la proteína E de MERS, MERS-CoV y la de dromedarios (Camelus dromedarius) la homología fue inferior al 40%. Para otros coronavirus como el entérico humano o aquellos con tropismo para bovinos y perros, la homología estaba por debajo del 31% y para el del pollo es ya de tan solo un 20% ^{3,4b}.

Membrane (M). Es una proteína de membrana que juega un papel importante en el ensamblaje viral. Además, se ha demostrado que induce la apoptosis e interactúa con la proteína **N** para encapsular el virus. Presenta una homología del 98.2 % con la proteína M de SARS-CoV, así como con las de Bat-CoV y Pangolin CoV⁴.

¹ **a.** Tilocca, B. et al., Molecular basis of COVID-19 relationships in different species: a one health perspective. *Microbes and Infection* 2020, 22 (4), 218-220. **b.** Premkumar, L. et al., The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Science Immunology* 2020, 5 (48), eabc8413. **c.** Zheng, M.; Song, L., Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. *Cellular & Molecular Immunology* 2020. ² Tilocca, B et al., Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microbes and Infection* 2020, 22 (4), 188-194. ³ **a.** Jakhar, R.; Gakhar, S. K., An Immunoinformatics Study To Predict Epitopes In The Envelope Protein Of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.05.26.115790. **b.** Tilocca, B et al., Immunoinformatic analysis of the SARS-CoV-2 envelope protein as a strategy to assess cross-protection against COVID-19. *Microbes and infection* 2020, 22 (4-5), 182-187. ⁴ **a.** Grifoni, A. et al., A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host & Microbe* 2020, 27 (4), 671-680.e2. **b.** Bianchi, M. et al, Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics? *BioMed Research International* 2020, 2020, 4389089.

Desafortunadamente, los test de antígenos que actualmente están en el mercado no cumplen las especificaciones necesarias. Así pues, el Sofia SARS Antigen FIA de Quidel (aprobado EUA/FDA), con un límite de detección (LOD) de TCID₅₀ 1.13 x10² per mL y una sensibilidad superior al 95% según el fabricante, presenta cerca de un porcentaje superior de falsos negativos, según algunos estudios. Se ha reportado que muchos de los test de antígenos que se han puesto en el mercado durante estos meses presentan unas sensibilidades clínicas de entre el 50 y el 90%, valores inaceptables para abordar una pandemia de la magnitud y características como la que se ha producido. En el peor de los casos, ello significa que, a una de cada dos personas infectadas se les podría decir incorrectamente que no tienen el virus. Este fue el caso de los test adquiridos por las autoridades sanitarias españolas durante el mes de abril, los cuales tuvieron que ser devueltos a la firma china Shengzhen Bioeasy Biotechnology después de comprobar que las pruebas solo identificaban correctamente el 30% de las personas infectadas, según un informe del periódico español El País.

Tal como se ha mencionado anteriormente, uno de los principales retos de este tipo de tecnologías es disponer de anticuerpos de elevada calidad producidos mediante la estrategia adecuada. Se trata de una investigación compleja y costosa, pero que quizá en un futuro pueda dar sus frutos, cuando los inmunoreactivos apropiados puedan combinarse con los últimos avances en tecnologías microelectrónicas y los últimos avances en la nanobiotecnología, para desarrollar una nueva generación de dispositivos de diagnóstico fiables y robustos que permitan incrementar la eficiencia del diagnóstico y el control de la COVID-19 (véase más abajo algunos de los proyectos actualmente en curso en el CSIC).

3.4.2.1. Test de anticuerpos (o serológicos)

Para la segunda categoría (B), actualmente se emplean test que detectan

- B1. Concentración total de anticuerpos o **inmunoglobulinas totales (Ig)**
- B2. Distinguen entre las **inmunoglobulinas de tipo M (IgM) y las de tipo G (IgG)**, si bien es de gran interés considerar también la detección de IgAs

Estas pruebas determinan si el paciente ha estado expuesto al virus, lo cual se pone en evidencia por la detección de la presencia de anticuerpos circulantes en sangre. También se denominan pruebas serológicas, ya que se realizan en suero sanguíneo. Tener anticuerpos contra el virus que causa COVID-19 podría proporcionar protección contra una futura nueva infección por el virus. No obstante, todavía no se sabe cuál sería el grado de protección o cuánto tiempo podría durar.

Los anticuerpos son el resultado de la respuesta humoral de sistema inmunológico. Como respuesta a una infección por patógenos, los anticuerpos producidos por las células B, neutralizan y evitan una mayor propagación de la enfermedad. La activación de las células B y su diferenciación en células B plasmáticas secretoras de anticuerpos se desencadena por una cascada de eventos que involucran la digestión del virus por las células presentadoras de antígenos (por ejemplo, células dendríticas, macrófagos) y la presentación de antígenos específicos de virus por parte de las células T auxiliares (véase Figura 7).

Los anticuerpos protegen al huésped uniéndose a antígenos específicos (proteínas) en el virus para neutralizar su fusión y entrada en la célula huésped, facilitando además su reconocimiento por parte macrófagos que acaban fagocitándolos. Las pruebas serológicas de COVID-19 detectan fundamentalmente tres tipos de anticuerpos o inmunoglobulinas: IgM, IgG e IgA. Aunque la

dinámica de la respuesta inmune en COVID-19 no se comprende completamente, típicamente las células inmunes del huésped producen anticuerpos IgM durante las primeras etapas de una infección viral. La IgG es a menudo el anticuerpo más abundante en la sangre y juega un papel más destacado en las últimas etapas de la infección y en el establecimiento de la memoria inmune a largo plazo. Si bien los anticuerpos IgM e IgG han sido los principales candidatos en el desarrollo de pruebas serológicas de COVID-19, tal como se muestra más abajo, estudios recientes muestran que la IgA, predominantemente presente en el tejido mucoso, también puede desempeñar un papel fundamental en la respuesta inmune y la progresión de la enfermedad (véase Figura 7).

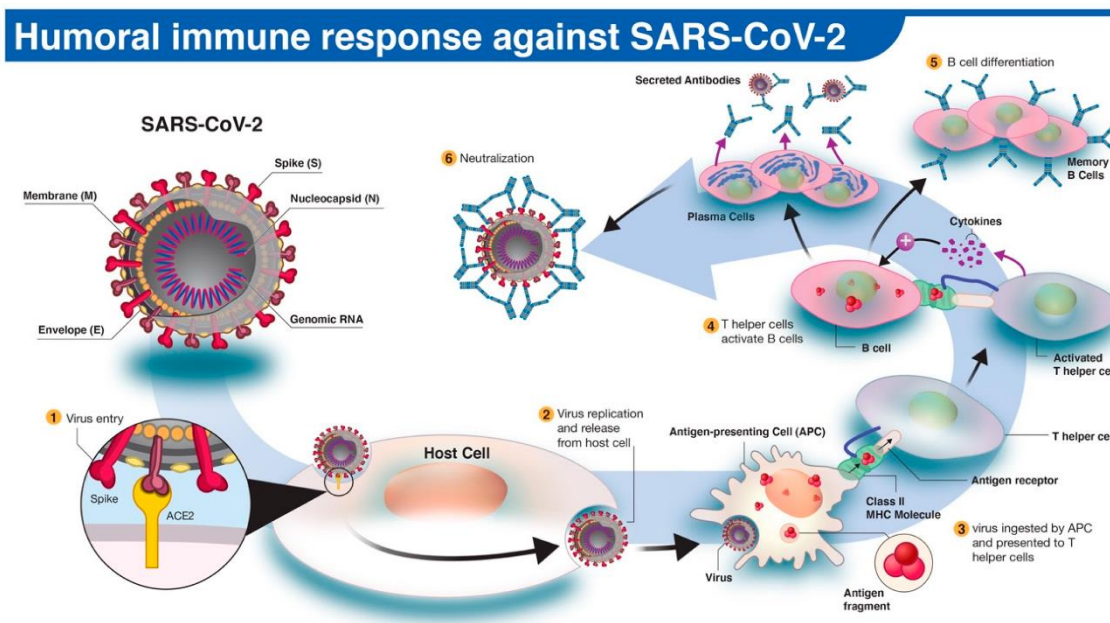


Figura 7. Respuesta del sistema inmunológico a la infección por SARS-CoV-2. El virus penetra en la célula huésped a través de la interacción entre la zona RBD (receptor binding domain) de la proteína Spike (S) y la proteína ACE (angiotensin-converting enzyme) presente en las células del huésped (1). Una vez dentro se replica y se libera para infectar otras células (2). No obstante, una parte de estos virus son digeridos por células presentadoras de antígenos (APC como podrían ser macrófagos o células dendríticas) (3). Los antígenos fragmentados de SARS-CoV-2 se presentarán a las células T auxiliares (T-helper), que a su vez interactuarán y activarán las células B (4). Las células B activadas proliferan y se diferencian en células B plasmáticas o de memoria con receptores de unión de alta afinidad para el antígeno SARS-CoV-2 original. Las células plasmáticas secretan los anticuerpos (IgM, IgG o IgA que intervienen neutralizando al virus evitando que pueda infectar nuevas células (6) (extraído de Ghaffari et al. (252)

¿Quién se debe realizar un TEST SEROLÓGICO?

Según recomendaciones de las principales agencias internacionales (WHO, ECDC, CDC, FDA), los test serológicos deberían ir dirigidos a

(252) Ghaffari, H., Tavakoli, A., Moradi, A. et al. Inhibition of H1N1 influenza virus infection by zinc oxide nanoparticles: another emerging application of nanomedicine. J Biomed Sci. 2019;26(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0563-4>

- Individuos sintomáticos o asintomáticos que han sido diagnosticados como positivos en la prueba de RT-PCR, pero tan sólo para respaldar la evaluación clínica. **No se recomienda el uso de pruebas de anticuerpos para el diagnóstico de infección aguda.** El motivo de ello, es que este tipo de pruebas pueden dar un resultado negativo al inicio de la infección, pudiendo ser necesarias entre 1 y 3 semanas para conseguir una concentración suficientemente alta de anticuerpos (véase Figura 4). No obstante, algunos estudios apuntan a la conveniencia de realizar este tipo de test en pacientes con resultado negativo en la PCR, pero con sintomatología leve o moderada compatible con COVID-19 (248).
- Colectivos que participan en estudios seroepidemiológicos
- Individuos asintomáticos de colectivos específicos (empresa, comunidad, etc.) para realizar estudios de cribado

Funcionamiento de los test basados en la detección de anticuerpos

Los test para la detección de anticuerpos están basados en utilizar proteínas del virus, producidas mediante técnicas recombinantes, para mediante inmunoensayos in vitro poder determinar si un suero tiene anticuerpos (véase Figura 8). En los test más frecuentemente utilizados en los laboratorios clínicos, la proteína viral seleccionada se inmoviliza en un soporte y la unión de los anticuerpos a la proteína, se visualiza mediante marcadores de tipo óptico.

En este tipo de test es clave la proteína seleccionada para desarrollar el test, ya que como se ha mencionado anteriormente (véase CUADRO DE TEXTO 1), la homología con otros coronavirus es muy elevada. En base a la elevada respuesta inmunológica producida por las proteínas S y N en pacientes infectados, estas han sido habitualmente utilizadas para desarrollar los test serológicos. Sin embargo, dependiendo de cómo se haya desarrollado el test, su elevada **homología con las proteínas S y N de otros coronavirus podrían dar lugar a un elevado porcentaje de reactividad cruzada con anticuerpos producidos contra otros coronavirus, y por lo tanto dar lugar a errores en el diagnóstico derivados de falsos positivos.**

Algunos autores hipotetizan que esta homología podría ser uno de los factores que determinaran una protección previa contra este virus, en pacientes previamente expuestos a esos otros virus. O bien, al contrario, que esta previa exposición fuera el estímulo para desencadenar el síndrome inflamatorio agudo, resultante de exposiciones recurrentes a antígenos similares.

Al igual que ocurre con los test de detección de antígenos, la extraordinaria versatilidad de las técnicas inmunoquímicas, permite el desarrollo de una amplia variedad de configuraciones de ensayos. En el caso de la COVID-19, han tenido un papel relevante los inmunoensayos

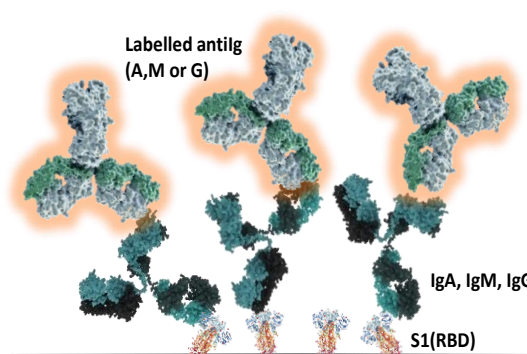


Figura 8. Esquema indicando el funcionamiento básico de los test serológicos. El antígeno viral se inmoviliza en un soporte determinado y se expone al suero de los pacientes. En caso de que existan anticuerpos contra el virus, estos se unirán a la proteína y se visualizarán gracias al uso de un segundo anticuerpo (anti Ig) que se unirán a las inmunoglobulinas específicas contra el virus.

desarrollados en microplaca de tipo **ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)** o **CLIA (chemiluminiscent immunoassay)** y los de tipo **LFIA (Lateral-flow immunoassay)**. Además, existen otras pruebas cuyo objetivo es determinar si los anticuerpos del paciente son neutralizantes y por lo tanto pueden proteger al paciente de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, este tipo de prueba debe realizarse en laboratorios con certificados de bioseguridad aprobados para cultivar células infectadas con SARS-CoV-2

LFIA (Lateral-Flow Immunoassay): Por su simplicidad pueden ser utilizados en el punto de atención al paciente (PoC, point-of-care) proporcionando resultados en pocos minutos (10-30 min). En general consisten en tiras de nitrocelulosa o de otro material relacionado sobre las que se han inmovilizado proteínas del virus. Una sola gota de sangre es suficiente para detectar la presencia de anticuerpos del paciente (IgG, IgM o IgA). La muestra migra por capilaridad a través de la membrana pasando por una zona en la que se han inmovilizado los antígenos (proteínas S o N) marcados frecuentemente con oro coloidal. Si existen anticuerpos en la muestra estos se unirán a las proteínas virales y seguirán migrando hasta llegar a la zona de detección en la que se encuentran inmovilizados anticuerpos secundarios (habitualmente anti-IgM y anti-IgG), los cuales capturarán los complejos IgG-antígeno y IgM-antígeno, provocando que aparezca unas líneas (*Test lines*) de color rojizo debido a las nanopartículas de oro utilizadas para marcar las proteínas virales. Además, el test incorpora anti-IgGs, también marcadas con oro coloidal, que se utilizan como control, haciendo que aparezca siempre una línea (*Control line*) al final de la membrana que indica que el test ha funcionado correctamente (véase Figura 9 (253)).

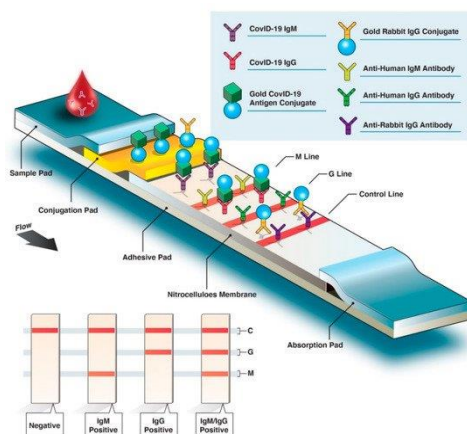


Figura 9. Esquema del funcionamiento de un test serológico en formato LFIA LFIA (extraído de Ghaffari et al. (254)).

ELISA: Es el formato más utilizado para realizar las pruebas serológicas en los laboratorios y permite proporcionar resultados después de 2 o 5 h, dependiendo del tipo de ensayo. Es una técnica con una elevada capacidad de procesamiento de muestras, debido a que se suele realizar en microplacas de 96 pocillos en cuya superficie se ha inmovilizado el/los antígeno(s) viral(es) y a los cuales se unirán los anticuerpos correspondientes del paciente (IgG, IgM, IgA). Los ensayos se suelen realizar con muestras de sangre, plasma o suero. El complejo antígeno-anticuerpo unido se detecta luego mediante el uso de un segundo anticuerpo marcado con un enzima,

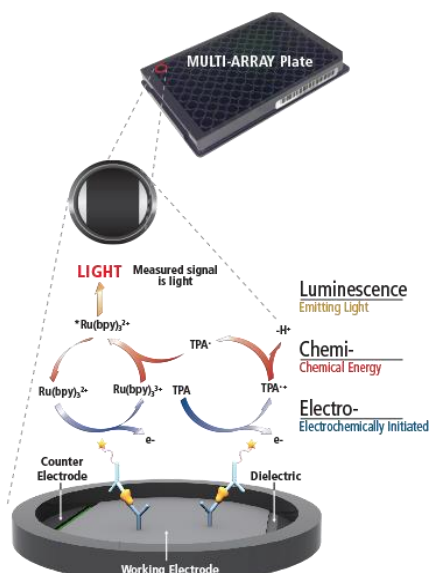


Figura 10. Esquema de funcionamiento de un ECLIA

(253) Gaffari, H., Tavakoli, A., Moradi, A. et al. Inhibition of H1N1 influenza virus infection by zinc oxide nanoparticles: another emerging application of nanomedicine. J Biomed Sci. 2019;26(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0563-4>

que en presencia de un sustrato apropiado acaba generando una señal colorimétrica o fluorescente. El correspondiente ensayo fluorescente realizado sobre microesferas es conocido como **FMIA (Fluorescent microsphere immunoassay)**

CLIA: El principio es similar al del ELISA pero la señal esta generada por una sonda química capaz de emitir luz. También se puede realizar en microplacas de 96 pocillos y los resultados se obtienen en aproximadamente 2-3 horas. El correspondiente ensayo realizado sobre microesferas recibe el nombre de **CMIA (Chemiluminiscent microparticle immunoassay)**

ECLIA (electrochemiluminiscent immunoassay): la señal chemiluminiscente es producida como consecuencia de una reacción electroquímica. Habitualmente, los anticuerpos se encuentran marcados por sustancias capaces de generar chemiluminiscencia como consecuencia de la aplicación de pulsos eléctricos, en un determinado entorno químico. Tal es el caso del conocido Sulfo-TAG, un complejo de rutenio que es oxidado por el electrodo en presencia de tripropilamina, la cual participa en su reducción, lo que provoca la generación de luz (véase Figura 10). Entre las ventajas de este tipo de ensayos está que son capaces de alcanzar una elevada detectabilidad, con bajo ruido de fondo. Además presentan un elevado intervalo dinámico, son fáciles de usar e implementar en diferentes configuraciones. El sistema Elecsys®, está basado en este principio, y en el caso de SARS-CoV-2 se utiliza para la detección de anticuerpos y IL-6.

Fiabilidad de los tests de anticuerpos

La fiabilidad de este tipo de pruebas es dependiente de la respuesta inmunológica mediada por anticuerpos del paciente, y por lo tanto del momento en que se ha obtenido la muestra (véase Figura 4). Así pues, los anticuerpos de tipo IgM (respuesta primaria) pueden ser detectables aproximadamente 4 días después de haberse producido la infección, mientras que los de tipo IgG (respuesta secundaria) suelen alcanzar su máximo, después de 10 días de haberse producido la infección; entre 10 y 21 días dependiendo del individuo. En casos de infección leve, la detección de anticuerpos podría requerir incluso más tiempo, y en casos más excepcionales, ni siquiera llegan nunca a detectarse. En contra de esto, está el hecho de que en algunos casos leves o moderados, en los que la PCR había sido negativa, se ha detectado la presencia de anticuerpos poco después (248), tal como se ha comentado antes, lo que revela que este tipo de técnicas también tiene un papel importante en el diagnóstico, sobre todo como respaldo de la técnica PCR.

Los datos obtenidos hasta el momento apuntan a que los test que determinan anticuerpos totales serían los más sensibles, y los que permitirían detectar antes la respuesta inmunológica (254). A pesar de que se ha reportado que ELISAs de IgM e IgG podrían dar resultados positivos incluso desde el cuarto día después del inicio de los síntomas, los niveles más altos de estas dos inmunoglobulinas, determinadas por separado, se alcanzan en la segunda y tercera semana de enfermedad (véase Figura 4). Según un estudio realizado en China con 173 pacientes confirmados de haber estado infectados por SARS-CoV-2, la mediana del tiempo de seroconversión para anticuerpos totales, IgMs y luego IgGs fueron 11, 12 y 14 después del inicio de los síntomas, respectivamente. La presencia de anticuerpos se detectó en <40% entre los

(254) Lou, B., Li, T., Zheng, S. et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *medRxiv* 2020, 2020.03.23.20041707; <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041707>

pacientes dentro de 1 semana desde el inicio, y aumentó rápidamente al 100% (anticuerpos totales), 94.3% (IgM) y 79.8% (IgG) desde el día 15 después del inicio (255). Otros estudios reportan que la seroconversión de IgMs e IgGs ocurrió en la mayoría de los pacientes entre la tercera y la cuarta semana (256).

La Figura 4 muestra el conjunto de respuestas tanto de los test víricos como de los test basados en medir la respuesta inmunológica del huésped (248). De hecho, el estudio realizado en China por Zhao y colaboradores (255), mencionado anteriormente, concluye que la combinación de la detección de RNA y de anticuerpos mejoró significativamente la sensibilidad del diagnóstico para COVID-19 ($p < 0.001$), incluso en las fases tempranas (1 semana) desde la infección ($p = 0.007$). A la misma conclusión llegan Guo y colaboradores (257) en un estudio realizado con 140 pacientes, según el cual, la sensibilidad combinada de PCR e IgM ELISA dirigida al antígeno de la nucleocápside (NC) fue del 98,6% frente al 51,9% con una única prueba de PCR. Además, durante los primeros 5,5 días, la PCR cuantitativa tuvo una tasa de positividad más alta que la IgM, mientras que el ELISA de IgM tuvo una tasa de positividad más alta después del día 5,5 de la enfermedad.

La longevidad de la respuesta de anticuerpos aún se desconoce, pero se sabe que los anticuerpos contra otros coronavirus disminuyen con el tiempo y se han demostrado la posibilidad de que tengan lugar reinfecciones por el mismo virus (258). En el caso de SARS-CoV-2, hasta el momento se sabe que las IgM y las IgG pueden permanecer al menos durante más de siete semanas (259), si bien las IgMs empiezan a disminuir antes, alcanzando niveles muy bajos ya la semana 5 siendo indetectables a partir de la semana 7 (260). A modo comparativo, se ha demostrado que el 90% de los pacientes infectados con SARS-CoV-1 mantienen niveles elevados de IgG durante dos y el 50% hasta los tres años (261).

(255) Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>

(256) a. To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020, 20 (5), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1) b. Xiang, F., Wang X., He, X. et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. Published online April 19, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306047/>

(257) Guo, L., Ren, L., Yang, S. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020, 71 (15), 778-785. doi: 10.1093/cid/ciaa310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198501/>

(258) Kellam, P., Barclay, W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J. Gen. Virol*. 2020 May 20. DOI 10.1099/jgv.0.001439. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439>

(259) a. Xiao, A.T., Gao, C., Zhang, S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J. Infect*. 2020;81;1,147-178. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012> b. Zeng, H., Xu, C., Fan, J., T et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *Pneumonia* [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *JAMA*. 2020;323(18):1848-1849. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>

(260) Xiao, A.T., Gao, C., Zhang, S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J. Infect*. 2020;81;1,147-178. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>

(261) Wu, L.P., Wang, N.C., Chang, Y.H. et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(10):1562-1564. <https://doi.org/10.3201/eid1310.070576>

Con respecto a la *especificidad analítica*, los resultados se ven afectados por el antígeno seleccionado para la realización del test (véase sección Figura 8 e información asociada). La mayor parte de los test se desarrollan con proteína producidas en líneas celulares apropiadas, las cuales son utilizadas para la detección de los anticuerpos circulantes. Sin embargo, es crucial seleccionar la proteína más adecuada, ya que muchas presentan elevados grados de homología con otros coronavirus, lo cual afecta de forma directa a la especificidad. También es importante, expresarla en la línea celular adecuada, para asegurar que no se produzcan variaciones en la estructura original de la proteína o variaciones en las modificaciones postraslacionales (glicosilaciones, acetilaciones, etc.), que podrían tener un impacto negativo en la respuesta.

Normalmente, la mayoría de los anticuerpos utilizados en los test actualmente disponibles, se han producido contra la proteína más abundante del virus, que es la NC. Por tanto, las pruebas que detectan anticuerpos frente a NC serían las más *sensibles*. Sin embargo, aquellos que utilizan anticuerpos generados contra el dominio de unión al receptor de la proteína S (RBD-S) serían los más *específicos* ya que la homología con las proteínas de otros virus es inferior que para la NC (véase CUADRO DE TEXTO 1). Por lo tanto, test que utilizaran ambos antígenos para detectar IgG e IgM serían los que proporcionarían una información más fiable.

En relación a la *especificidad clínica*, para los ELISAs de IgMs o IgGs actualmente disponibles, se reportan especificidades superiores al 95% para el diagnóstico de COVID-19. Pruebas serológicas realizadas al inicio, inmediatamente después de la PCR inicial y 2 semanas después, se cree que podrían aumentar la precisión del diagnóstico (248).

Ventajas de los test serológicos

- Tecnologías rápidas y eficaces
- Fácilmente adaptables a su realización en el punto de atención al paciente. Muchos de estos test son de tipo PoC
- Proporcionan información sobre si el paciente ha estado en contacto con el virus
- Fácilmente implementables a configuraciones de gran capacidad de procesamiento de muestras, y por lo tanto muy útiles en los rastreos masivos
- La mayor parte de medianos y grandes hospitales disponen de analizadores automatizados que permiten realizar de forma autónoma este tipo de análisis
- Los anticuerpos de tipo IgG permanecen altos durante varias semanas o meses después de la infección, lo que permite conocer el estado inmunológico del individuo en lo que se refiere al virus
- Su coste es bajo, y por lo tanto su empleo es factible en campañas de rastreo masivo o en localizaciones geográficas económicamente desfavorecidas
- Las pruebas serológicas muestran la presencia de virus durante una fase más amplia del proceso infeccioso, independientemente de su relevancia clínica. En cambio, las pruebas moleculares representan una imagen "instantánea" de la posible presencia de virus.

Limitaciones de los test serológicos

- No proporcionan información fiable sobre si el paciente está sufriendo en ese momento una infección y es contagioso
- Un resultado negativo no descarta que el paciente este sufriendo la infección debido a que la producción de anticuerpos no tiene lugar de forma inmediata, una vez el individuo ha estado expuesto al virus

- Dependiendo del tipo de test utilizado, un resultado positivo puede también ser debido a una infección por otro coronavirus, no exclusivamente por el SARS-CoV-2
- Aunque la generación de anticuerpos IgM puede empezar tan rápidamente como la aparición del RNA viral en el tracto respiratorio, generalmente el pico de la producción de inmunoglobulinas (de 4 días después del inicio de los síntomas, hasta 10-14 días) limita su aplicabilidad en el diagnóstico de fase aguda.

Desafortunadamente, la mayoría de las empresas que desarrollan este tipo de test no informan de la naturaleza de los antígenos utilizados en los ensayos, por lo que es difícil comprender el significado completo de una respuesta positiva, ni tampoco si los anticuerpos detectados podrían tener un efecto neutralizante en el virus, resultante de su anclaje al dominio de unión al receptor ACE.

Actualmente, el uso de las pruebas serológicas para la detección específica de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre del paciente se recomienda para

- a. localizar contactos
- b. realizar una vigilancia serológica a nivel local, regional y nacional
- c. identificar a aquellos individuos que ya han tenido contacto con el virus
- d. como respaldo del diagnóstico con PCR

Suponiendo que existiera inmunidad protectora, la información serológica se puede utilizar para decidir el regreso al trabajo de los trabajadores infectados, especialmente las personas que trabajan en entornos en los que pueden estar potencialmente expuestos al SARS-CoV-2 (por ejemplo, profesionales de la salud).

Las pruebas serológicas son útiles para analizar de forma retrospectiva en el diagnóstico post mortem, además de para respaldar el resultado de las pruebas moleculares para mejorar su precisión diagnóstica. La Tabla 2 muestra un resumen de como los resultados de las diferentes tecnologías de diagnóstico, incluyendo las serológicas, deben interpretarse.

En un futuro próximo, las pruebas serológicas podrían desempeñar un papel muy relevante en la evaluación de la eficacia de las vacunas. Por otro lado, existen varios estudios clínicos dirigidos a desarrollar terapias utilizando plasma de pacientes convalecientes, para los cuales las pruebas serológicas podrían ser clave para identificar a los donantes, combinándolos con pruebas de identificación de la capacidad de los anticuerpos para neutralizar el virus, además de para definir la concentración sérica de IgG adecuada para que un sujeto sea inmune.

3.4.2.2. Situación de los test de diagnóstico en el mercado (a fecha de julio de 2020)

En el mercado existe una gran cantidad de test de diagnóstico disponibles, tanto dirigidos a la detección del virus SARS-CoV-2 como a conocer la respuesta inmunológica del paciente. En las siguientes páginas web, podrá encontrarse información exhaustiva sobre muchos de estos tests.

FIND (www.finddx.org/covid-19/). Se trata de una organización no gubernamental que colabora con la ECDC y la OMS en la validación de los métodos de diagnóstico. Contiene información los aspectos regulatorios de cada uno de los test en diferentes países, características sobre su funcionamiento, y estado de validación. Recoge información sobre test comercialmente disponible, pero también algunos que todavía están en fase de desarrollo. Según esta base de datos, actualmente en fase de comercialización y con marcaje CE existen 182 tests para la

detección de RNA viral, 21 para la detección de antígenos y 228 para la detección de anticuerpos. También aparecen en el listado, tests para la detección de citoquinas.

360Dx16 web page Coronavirus Test Tracker: Commercially Available COVID-19 Diagnostic Tests (<https://www.360dx.com/coronavirus-test-tracker-launched-covid-19-tests>). Contiene información actualizada sobre los test que hay en el Mercado y su situación respecto de la regulatoria Europea, de Estados Unidos y de los mercados Asiáticos. Tan solo aparecen los test de uso clínico. Se alimenta de la información que le proporcionan los propios fabricantes y las autoridades regulatorias correspondientes.

EC In Vitro Diagnostic Devices (<https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/devices>). Es una base de datos que agrupa información relevante sobre el funcionamiento de los test con marcado CE, además de test desarrollados por otras entidades cuya información ha sido publicada en la literatura. Es el resultado de la intención de la Comisión Europea de centralizar toda la información disponible relacionada con el funcionamiento de los diferentes tests que han ido apareciendo, con el objetivo de poder dar apoyo a los estados miembros en sus correspondientes estrategias de diagnóstico. La base de datos ha sido elaborada gracias a una colaboración de los servicios de la Comisión Europea (DG SANTE, DG JTC, DG RTD), la ECDC y varios expertos del ámbito del diagnóstico in vitro. Ha tenido en cuenta criterios de funcionamiento establecidos en el documento publicado el 16 de abril de 2020 por la Comisión Europea (*Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria*)

In Vitro Diagnostics EUA (<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas>). Contiene información sobre los test de diagnóstico, procedimiento de emergencia (EUA, Emergency Use Authorization), además de unas tablas donde se encuentran todos los test autorizados, incluyendo test de detección de RNA, antígenos y serológicos. En el momento de elaborar este documento aparecen 117 test de detección de RNA viral, de los cuales 37 están siendo utilizados por laboratorios certificados CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), dos test de antígenos y 31 tests serológicos y uno de IL-6.

EUA Authorized Serology Performance (<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>). Informa sobre las características que deberían cumplir los tests serológicos que han sido autorizados por la FDA bajo el procedimiento EUA.

Sin embargo, la emergencia creada por la pandemia ha provocado que muchos de los test hayan sido autorizados por parte de la EC y de la FDA mediante procedimientos de emergencia, por lo que su funcionamiento y su fiabilidad no siempre es la óptima o la adecuada. Muchos de estos test están siendo objeto de evaluación, y algunos de ellos están siendo retirados.

Tabla 2. Guía para la interpretación de los resultados en los diferentes tipos de test [Extraída de la US CDC (262)]

	RESULTADO	INTERPRETACIÓN	ACCIONES RECOMENDADAS
TEST VIRAL† (test para infección activa)	Positivo	<i>Muy probablemente*</i> <u>en este momento</u> presentas una infección de COVID-19 activa y puedes transmitir el virus a los demás.	<u>Quédate en casa*</u> y sigue las medidas indicadas en la Guía CDC a tomar si estás enfermo. *Si eres personal sanitario o trabajador esencial, debes notificar a tu trabajo el resultado del test.
	Negativo	<i>Muy probablemente*</i> <u>en este momento</u> no presentas una infección de COVID-19 activa.	Si presentas síntomas, deberías hacer un seguimiento de estos y consultar a personal médico sobre la conveniencia de quedarte en casa y/o volver a hacerte el test. Si no presentas síntomas, deberías repetir el test sólo si te lo indica tu médico o te lo piden en tu trabajo. <u>Toma medidas para protegerte y proteger a los demás.</u>
TEST ANTICUERPOS‡ (test para infección pasada)	Positivo‡	<i>Probablemente*</i> HAS PASADO una infección de COVID-19.	Puede que estés protegido contra una re-infección (que tengas inmunidad), pero no se puede asegurar. La comunidad científica está llevando a cabo estudios para tener más información al respecto. <u>Toma medidas para protegerte y proteger a los demás.</u>
	Negativo	<i>Probablemente*</i> NUNCA HAS PASADO (o aún no has desarrollado anticuerpos contra) una infección de COVID-19.	Aún podrías infectarte de COVID-19. <u>Toma medidas para protegerte y proteger a los demás.</u>
AMBOS (Viral y Anticuerpos)	Viral, positivo , Anticuerpos positivo‡	<i>Muy probablemente*</i> <u>en este momento</u> presentas una infección de COVID-19 activa y puedes pasar el virus a los demás.	<u>Quédate en casa*</u> y sigue las medidas indicadas en la Guía CDC a tomar si estás enfermo. *Si eres personal sanitario o trabajador esencial, debes notificar a tu trabajo el resultado del test.
	Viral positivo , Anticuerpos negativo	<i>Muy probablemente*</i> <u>en este momento</u> presentas una infección de COVID-19 activa y puedes pasar el virus a los demás.	<u>Quédate en casa*</u> y sigue las medidas indicadas en la Guía CDC a tomar si estás enfermo. *Si eres personal sanitario o trabajador esencial, debes notificar a tu trabajo el resultado del test.
	Viral negativo , Anticuerpos positivo	<i>Probablemente*</i> HAS PASADO y te HAS RECUPERADO DE una infección de COVID-19.	Puede que estés protegido contra una re-infección (que tengas inmunidad), pero no se puede asegurar. La comunidad científica está llevando a cabo estudios para tener más información al respecto. Deberías repetir el test sólo si te lo indica tu médico o te lo piden en tu trabajo. <u>Toma medidas para protegerte y proteger a los demás.</u>
	Viral negativo , Anticuerpos negativo	<i>Probablemente*</i> NUNCA HAS PASADO una infección de COVID-19.	Aún podrías infectarte de COVID-19. Deberías repetir el test sólo si te lo indica tu médico o te lo piden en tu trabajo. <u>Toma medidas para protegerte y proteger a los demás.</u>

(262) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Guidance on Interpreting COVID-19 Test Results*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2020/05/Testing-Guidance.pdf>

3.4.3. Muestras

Tabla 3. Resumen de los tipos de muestras utilizados en el diagnóstico de la COVID-19, indicando para que tipo de test se emplean.

SISTEMA	TIPO DE MUESTRA	TIPO DE TEST (<i>Diana</i>)
Tracto RESPIRATORIO SUPERIOR	Nasofaríngea <ul style="list-style-type: none"> Hisopos Lavados 	RT-PCR (<i>RNA viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Orofaringea <ul style="list-style-type: none"> Hisopos 	RT-PCR (<i>RNA viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Fosas nasales anteriores <ul style="list-style-type: none"> Hisopos 	RT-PCR (<i>RNA viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Saliva	RNA viral Antígenos virales IgA
Tracto RESPIRATORIO INFERIOR	Espuito	RT-PCR (<i>RNA viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Aspirado endotraqueal	RT-PCR (<i>RNA viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Lavado broncoalveolar	RT-PCR (<i>RNA viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
Sistema DIGESTIVO	Heces	RT-PCR (<i>RNA viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
Sistema CIRCULATORIO	Sangre	IgM, IgG, IgA
	Suero	IgM, IgG, IgA
	Plasma	IgM, IgG, IgA

Actualmente se contempla el uso de los siguientes tipos de muestra en los diferentes tipos de test anteriormente descritos

- Muestra nasofaríngea, obtenidas por personal sanitario. El Ministerio de Sanidad recomienda usar hisopos finos y flexibles de dracón o de poliéster
- Muestra orofaríngea, obtenidas por personal sanitario. En este caso se recomienda utilizar un hisopo grueso y rígido provisto en los correspondientes kits.
- Muestras de las fosas nasales anteriores en este caso la muestra la puede tomar personal sanitario o bien el propio paciente de forma supervisada o incluso en el hogar. Se utiliza un hisopo de poliéster hilado o flocado
- Muestras de lavados obtenidas como resultado de la aspiración nasofaríngea o nasal, obtenidas exclusivamente por parte de personal sanitario
- Saliva: De momento su uso no está regulado en Europa, sin embargo, es posible que llegue a autorizarse en próximos rebrotes. Así pues, en Estados Unidos, el 18 de Mayo de 2020, la US FDA (Food and Drug Administration) autorizó, por el procedimiento de emergencia (Emergency Use Authorization), el primer test, con opción de ser utilizado en el hogar, en base

al uso de muestras de saliva (263). En un estudio de revisión publicado recientemente se evidencia que las muestras de saliva tomadas en la garganta profunda producen una tasa de diagnóstico elevada (264). Esta puede obtenerse a través de la tos. Si bien también es posible utilizar hisopos de saliva u obtenerla directamente del conducto de la glándula salival.

- Muestras del tracto respiratorio inferior, como por ejemplo el esputo, el aspirado endotraqueal o el lavado broncoalveolar. Esta muestra puede resultar útil en pacientes con tos productiva, no siendo recomendable inducir la recogida de este tipo de muestra
- Sangre, suero o plasma (dependiendo del tipo de test) habitualmente para la realización de estudios serológicos, si bien también puede detectarse el virus, aunque en baja proporción.
- Heces en las que se ha descrito la detección de virus durante varias semanas después de la infección (véase fiabilidad de los test víricos). Se ha reportado que la carga viral de las muestras respiratorias parece estar relacionada con la eliminación del virus en las heces y así la detección del virus en heces podría ser un indicativo de infección para aquellos pacientes sin síntomas o con síntomas respiratorios muy leves (265).

En general, la toma de muestra debe ser realizada por personal sanitario especializado y formado para tal fin. No obstante, en determinadas circunstancias, y según el tipo de muestra, se puede solicitar que sea el propio paciente quien se la tome. El personal sanitario que participa en la toma de muestras debe asegurarse de que los trabajadores de la salud usen EPIs (equipos de protección individual) para evitar el contacto y la transmisión de patógenos a través de las gotitas o el aire y reducir así los riesgos de transmisión en el entorno médico y hospitalario (véase CUADRO DE TEXTO 2).

(263) FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Diagnostic Test Using At-home Collection of Saliva Specimens. [Internet]. 2020 [acceso 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-standalone-home-sample-collection-kit-can-be-used>

(264) Xu, R., Cui, B., Duan, X., Zhang, P., Zhou, X. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. International Journal of Oral Science Published online April 17, 2020. <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0080-z>

(265) Park, S., Lee, C., Park, D. Detection of SARS-CoV-2 in Fecal Samples from Patients with Asymptomatic and Mild COVID-19 in Korea. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Published online June 10, 2020. <https://www.x-mol.com/paper/1270816629391388672>

CUADRO DE TEXTO 2: Recomendaciones de bioseguridad durante la toma y manipulación de las muestras

El personal responsable de la toma de muestras del tracto respiratorio superior, y que por lo tanto se vean obligados a mantener una distancia inferior a la recomendada (1.5-2m) de los pacientes sospechosos de estar infectados con SARS-CoV-2, es indispensable que haga uso de equipos de protección individual (EPIs)ⁱ, lo que incluiría el uso de

- Bata
- Mascarilla FFP2 o superior
- Protección ocular
- Guantes

El uso de EPIs cuando la muestra es obtenida por el propio paciente no es necesario.

En caso de toma de muestras del **trato respiratorio inferior** el personal sanitario debería instaurar las precauciones específicas de transmisión aérea, lo cual incluye el uso de

- Bata: impermeable o si no hay disponibilidad utilizar adicionalmente delantal
- Protección respiratoria con una eficacia de filtración equivalente a FFP2 o FFP
- Protección ocular
- Guantes de manga larga

El personal que maneja muestras, pero que no participan directamente en la toma de estas y que, por lo tanto, su trabajo se realizaría lejos del paciente, también debe seguir las precauciones adecuadas para el manejo de muestras infecciosas. Según las recomendaciones de la OMSⁱⁱ el trabajo de laboratorio de diagnóstico no propagativo (por ejemplo, secuenciación, prueba de amplificación de ácido nucleico, etc) debe realizarse utilizando instalaciones y procedimientos equivalentes al Nivel 2 de Bioseguridad (BSL-2). Sin embargo, cualquier actividad que suponga una propagación del virus (cultivo de virus, ensayos de aislamiento o neutralización, etc) debe realizarse en un laboratorio de contención con flujo de aire direccional hacia el interior (BSL-3).

ⁱ ECDC Technical Report: *Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19*. 28 de Febrero de 2020.ⁱⁱ WHO: Laboratory Biosafety Guidance Related to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 13 de Mayo de 2020.

Los hisopos deben colocarse inmediatamente en un tubo de transporte estéril que contenga 2-3 ml de medio de transporte viral (VTM) o medios de transporte universal (UTM), a menos que se use una prueba tipo Point-of-Care (PoC) diseñada especialmente para analizar muestras directamente. De la misma manera, los especímenes resultantes de lavados o aspirados también deben almacenarse en tubos de transporte estériles. Si los análisis no pueden realizarse en el mismo lugar de recogida de la muestra, estas deberán transportarse atendiendo a las Reglamentaciones Internacionales (véase CUADRO DE TEXTO 3).

Las muestras pueden almacenarse a 2-8 ° C hasta 48 horas después de la recolección. Si el procesamiento de las muestras se va a realizar después de 48 h, o bien se deben transportarse, se recomienda el almacenamiento a -70 ° C.

CUADRO DE TEXTO 3: Transporte y embalaje de las muestras

El transporte de las muestras debe realizarse de acuerdo con el Reglamento Internacional correspondiente al Nº UN 3373 es «BIOLOGICAL SUBSTANCE, CATEGORY B (SUSTANCIA BIOLÓGICA, CATEGORÍA B)ⁱ.

El embalaje debe hacerse de acuerdo con el Reglamento de mercancías peligrosas de la Asociación Internacional de Transporte Aéreo (IATA DGR) - Instrucción de embalaje 650, es decir, debe constar de tres componentes: un receptáculo primario, un paquete secundario y un paquete externo rígido.

Información adicional sobre recomendaciones para el embalaje, etiquetado, transporte y almacenamiento de las muestras hasta los laboratorios en los que se realizarán los análisis, en el caso de que éstos no puedan realizarse en el mismo lugar de la toma de muestra se encuentran especificadas en el Anexo 1 del Documento Técnico del Ministerio de Sanidad sobre la Toma y Transporte de Muestrasⁱⁱ. Información adicional, también puede extraerse de la US CDC (Centers for Disease Control and Prevention)ⁱⁱⁱ y de la ECDC (European Center for Disease Control and Prevention)^{iv}

ⁱ WHO/WHE/CPI/2019.20: *Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–2020. Applicable from 1st of January, 2019.* ⁱⁱ Documento técnico: *Toma y Transporte de Muestras para el Diagnóstico por PCR de SARS-CoV-2*. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 18 de Mayo de 2020; ⁱⁱⁱ CDC: *Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for COVID-19 (updates 8 of July, 2020)* <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>; ^{iv}ECDC: *Laboratory support for COVID-19 in the EU/EEA*, <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus/laboratory-support>

3.4.3.1. Selección del tipo de muestra

En la Tabla 3 se puede encontrar un resumen de para qué tipo de test muestra se utiliza cada muestra. Ya se ha comentado que para conocer la respuesta del huésped en lo que se refiere a su respuesta inmunitaria adquirida o innata, se utilizan habitualmente muestras de sangre, suero o plasma. Es para la identificación del virus donde existe una mayor variedad de opciones. El tipo de muestra influyen significativamente en la sensibilidad diagnóstica de las pruebas de detección de SARS-CoV-2. Así pues, los títulos virales varían significativamente a lo largo del proceso de infección y el perfil es muy diferente dependiendo del tipo de muestra (véase Figura 4 y **Figura 11**).

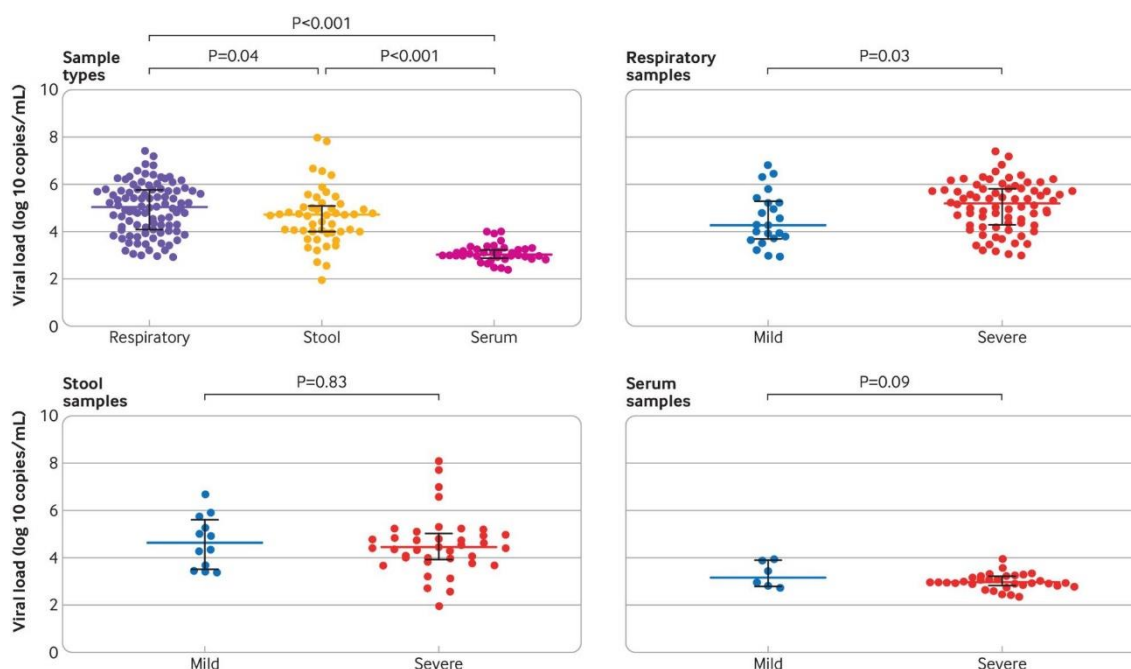


Figura 11. Comparación de la carga viral en función del tipo de muestra y de la severidad de la infección. Las barras coloreadas indican las medianas y en negro el rango intercuartil [información extraída de Zheng et al. (249)].

Para el caso de pacientes sospechosos de padecer la enfermedad o de haber estado en contacto con alguien cuyo resultado en el diagnóstico haya resultado positivo, habitualmente se sugiere recoger y analizar una **muestra de las vías respiratorias superiores**. Según recomendaciones del Ministerio de Sanidad (266) las muestras preferidas son el **frotis nasofaríngeo** (lugar donde se detecta mayor carga viral) y/o el **orofaríngeo**, lugares donde se detectaría la mayor carga viral. Existe controversia respecto de cuál de estos dos tipos de muestra proporciona mayor sensibilidad (267) y algunos estudios indican que la mayor sensibilidad clínica se conseguiría combinando ambas muestras (268). Sin embargo, tal como ya se ha mencionado antes (248, 269), estudios dirigidos a comparar diferentes tipos de muestras

(266) Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Documento técnico: Toma y Transporte de Muestras para el Diagnóstico por PCR de SARS-CoV-2. [Internet]. 18 de Mayo de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/202005018_Toma_muestras.pdf

(267) **a.** Kujawski, S.A., Wong, K.K., Collins, J.P. et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med.* 2020;26,861–868. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0877-5> **b.** Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. *Nature.* 2020;581,465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

(268) **a.** Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L., Wang, Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411–412. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4) **b.** Yan, Y., Chang, L., Wang, L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Reviews in medical virology* 2020, 30 (3). <https://doi.org/10.1002/rmv.2106>

(269) Yang, Y., Yang, M., Shen, C. et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020.02.11.20021493; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>

apuntan a que la muestra más precisa para el diagnóstico de SARS-CoV-2 podría ser el **esputo**, seguida de los hisopos nasales y los hisopos de garganta.

En esto contexto son muy prometedores los estudios realizados en relación al uso de **saliva** ya que reportan valores de sensibilidad elevados (85-100%). Si bien algunos autores reportan porcentajes de sensibilidad clínica ligeramente inferiores a los obtenidos con muestras nasofaríngeas, otros apuntan en sentido contrario (270). En cualquier caso, el uso de saliva es muy prometedor, ya que podría ofrecer importantes beneficios en estudios de rastreos masivo. Así pues, la saliva es una muestra no invasiva que puede ser tomada fácilmente por el propio paciente, disminuyendo el riesgo de exposición de los trabajadores sanitarios y podría llegar a ser la alternativa en casos en los que la obtención de muestra nasofaríngea no es posible, como por ejemplo en el caso de los niños. Además, las muestras de saliva se pueden almacenar a -80°C durante varios años. Estudios recientes destacan el hecho de que la saliva podría ofrecer una herramienta de diagnóstico fácilmente accesible para detectar la presencia de SARS-CoV-2 y a su vez proporcionar información sobre la respuesta inmunológica del paciente (271). Así pues, la saliva alberga, un amplio espectro de componentes circulatorios como podrían ser citoquinas proinflamatorias, enzimas, anticuerpos, miRNAs, DNA mitocondrial y genómico, además de bacterias y virus como el SARS-CoV-2 y vesículas extracelulares (EVs), componentes que podrían relacionarse y ser utilizados como indicadores de la enfermedad y de su progreso, para la identificación de secuelas de la infección por COVID-19 y el rastreo de la inmunidad frente al virus (véase Figura).

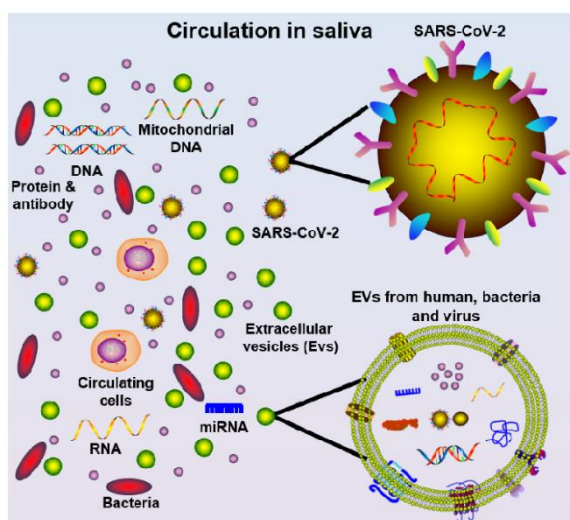


Figura 12. Complejidad de una muestra de la saliva, cuya composición incluye células, DNA mitocondrial, DNA, miRNA, proteínas, anticuerpos, bacterias, vesículas extracelulares (EV, procedentes de múltiples especies presentes en la cavidad oral) y virus, como podría ser el SARS-CoV-2 (extraído de Han Ivanovski (2020). *Diagnostics* (Basel) 10(5)).

(270) **a.** Czumbel, L.M., Kiss, S., Farkas, N. et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front. Med.* 2020;7:465. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00465> **b.** Williams, E., Bond, K., Zhang, B., Putland, M., Williamson, DA. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. Published 2020 Jul 23. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8):e00776-20. <https://dx.doi.org/10.1128/JCM.00776-20> **c.** Wyllie, A.L., Fournier, J., Casanovas-Massana, A. et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *medRxiv.* 2020:2020.04.16.20067835. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835>

(271) **a.** Han, P., Ivanovski, S. Saliva-Friend and Foe in the COVID-19 Outbreak. Published 2020 May 9. *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2020;10(5),290. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050290> **b.** Chen, J. H., Yip, C. C., Poon, R. W. et al. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections.* Published online June 14, 2020. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1775133> **c.** Yu, C., Li, L. Tuersun, X. et al. Oropharyngeal secretion as alternative for SARS-CoV-2 detection. *J. of Dental Research.* Published online July 2, 2020 <https://doi.org/10.1177/0022034520940292>

Paradójicamente, la saliva considerada nuestros mayores enemigos de esta pandemia de COVID-19, debido a su papel en la propagación del virus, ofrece un enorme potencial para el diagnóstico.

En la población pediátrica de corta edad se admite sustituir los frotis nasofaríngeos y orofaríngeos por **lavados o aspirados nasofaríngeos**, menos invasivos. En pacientes con enfermedad respiratoria grave, podrían también utilizarse muestras del tracto respiratorio inferior como el esputo, el **aspirado endotraqueal o el lavado broncoalveolar**.

La utilización de **heces** para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ha sido propuesta por algunos autores en base a observaciones que apuntarían a que la persistencia del virus es superior a la estimada, cuando el seguimiento se realiza tan sólo en base a muestras de tipo respiratorio. Así pues, la mediana de la duración del virus en las heces sería de 22 días (rango intercuartil 17-31 días) mientras que en las muestras respiratorias sería de 18 días (rango intercuartil, 13-29 días), siendo significativamente superior ($P = 0.02$). La confirmación de este resultado aconsejaría el uso de esta muestra para asegurar la prevención y el control de la epidemia, puesto que en pacientes con enfermedad grave se observa que el virus persiste en este tipo de muestra por más tiempo y con mayor carga, presentando el pico posteriormente al del tejido respiratorio (véase **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. y Figura**). Este tipo de muestra también podría ser muy útil en individuos que no muestran síntomas respiratorios pero sí digestivos y cuyo análisis en muestras naso-/orofaríngeas han resultado negativos (272). También se ha demostrado la presencia prolongada del virus en pacientes convalescentes mediante el análisis de heces y cuyos análisis de muestras naso- y orofaríngeas también habían resultado negativos (273).

3.4.3.2 Guía para la realización de los test

Las pruebas de diagnóstico son clave para identificar los casos y sus contactos. Para que el resultado sea fiable y proporcione la información adecuada, es importante tal como se ha descrito en la sección anterior, seleccionar apropiadamente la muestra, pero también conocer el periodo de incubación, la viremia y su duración. Esta información permitirá diagnosticar, definir la transmisibilidad e informar sobre las políticas de los periodos de aislamiento a los pacientes.

(272) Han, C., Duan, C., Zhang, S. et al., Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020, 115 (6): 916-923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301761/>

(273) Kipkorir, V., Cheruiyot, I., Ngure, B., Misiani, M., Munguti, J. Prolonged SARS-Cov-2 RNA Detection in Anal/Rectal Swabs and Stool Specimens in COVID-19 Patients After Negative Conversion in Nasopharyngeal RT-PCR Test. *J. Virol. Med.* Published online May 13, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26007>

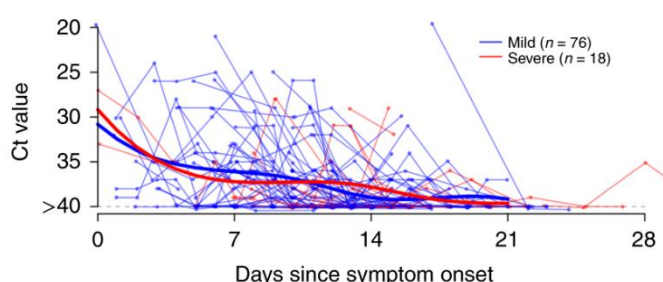


Figura 134. Carga viral (valores de ciclo umbral (Ct)) detectada por RT – PCR en hisopos de garganta de pacientes infectados con SARS-CoV-2 (N = 94), estratificados en función de la gravedad de la enfermedad. El límite de detección fue Ct = 40, que se utilizó para indicar muestras negativas. Las líneas gruesas muestran la tendencia en la carga viral (extraído de He et al. (275)).

alcanzando el límite de detección alrededor del día 21 (véase Figura 13). Los datos apuntan a que los pacientes podrían ser transmisores del virus de 2 a 3 días antes de la aparición de los primeros síntomas.

En el caso de padecer síntomas o haber estado en contacto con alguien sospechoso o confirmado (mediante RT-PCR) de estar infectado por SARS-CoV-2, el test debe realizarse lo antes posible para evitar la expansión de la infección entre la población. La OMS, los US CDC, la ECDC y algunos países han establecido los criterios para considerar un paciente sospechoso de padecer COVID-19. Estos criterios involucran parámetros clínicos también sintomáticos (véase

Tal como se ilustra en la Figura 13 se han detectado altas cargas virales antes del inicio de los síntomas y tienden a persistir hasta ocho días después del inicio de éstos en casos leves y más tiempo en los casos más graves (pico en la segunda semana). Así pues, en un estudio (274) realizado con 414 muestras orofaríngeas (día 0 a 32) de 94 pacientes con PCR positiva e ingresados en el Hospital de Guangzhou Eighth People (Guangdong, China), se detectaron altas cargas virales poco después del inicio de los síntomas, que luego disminuían gradualmente

(274) He, X., Lau, E.H.Y., Wu, P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26, 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

CUADRO DE TEXTO 4: Recomendaciones de la OMS para definir los diferentes casos relacionados con la COVID-19

La OMS publicó unas recomendaciones en las que se definen los siguientes casos

I. Caso sospechoso

- g) paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria como, por ejemplo, tos o dificultad para respirar), un historial de viajes o residencia en una ubicación en la que se informa de la existencia de transmisión comunitaria de la enfermedad COVID-19 durante los 14 días antes del inicio de los síntomas.
o
- h) paciente con cualquier enfermedad respiratoria aguda y que ha estado en contacto con un caso confirmado o probable de COVID-19 en los últimos 14 días antes del comienzo de los síntomas
o
- i) un paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar y que requieren hospitalización) y para el que no exista un diagnóstico alternativo que explique completamente la sintomatología clínica presentada

J. Caso probable: paciente para el cual la prueba del virus COVID-19 no es concluyente o bien la prueba no se ha podido realizar por algún motivo.

K. Caso confirmado: el test PCR ha confirmado que el paciente sufre la infección COVID-19, independientemente de que tenga o no síntomas.

L. Contacto: es la persona que ha estado expuesto a las siguientes circunstancias durante los 2 días anteriores y los 14 días posteriores a la aparición de los síntomas de alguien clasificado como caso probable o caso confirmado

- g) ha tenido contacto cara a cara, a menos de 1 m, con un caso confirmado o un caso probable durante más de 15 min
- h) ha tenido un contacto físico directo con un caso probable o confirmado
- i) ha prestado atención de forma directa a un paciente que es un caso probable o confirmado sin haber utilizado el equipo de protección adecuado
 - Para casos asintomáticos confirmados, el período de contacto se mide como los 2 días anteriores a los 14 días posteriores a la fecha en que se tomó la muestra, lo que llevó a la confirmación.

¹ Organization, W. H. *Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus interim guidance*; Geneva: World Health Organization, 2020.

y la definición de casos según la OMS (275) en el CUADRO DE TEXTO). En la mayoría de los casos, los síntomas son de tipo respiratorio, sin embargo, existen cada vez más evidencias de que la COVID-19 puede manifestarse también afectando otros órganos, lo cual incluiría trastornos gastrointestinales, neurológicos o cardiovasculares, entre otros, sin que necesariamente se presenten síntomas de tipo

(275) World Health Organization. WHO. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus interim guidance. WHO-iris. Published online March 20, 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506>

respiratorio. Por este motivo, muchas agencias están modificando los criterios clínicos inicialmente establecidos para incluir también estas otras posibles manifestaciones de la enfermedad.

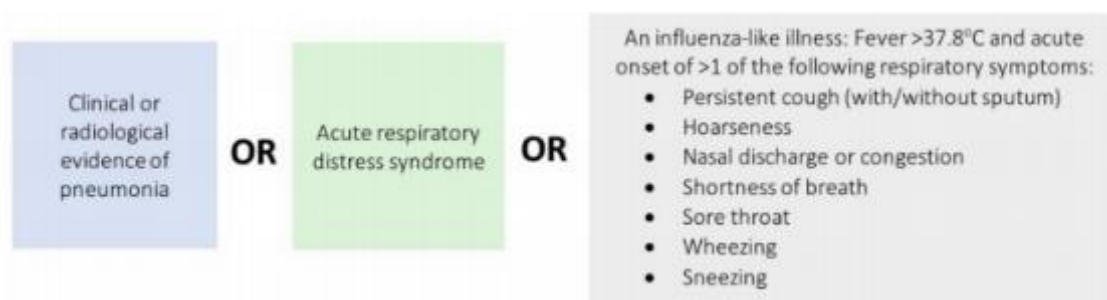


Figura 14. Criterios establecidos en UK para definir un caso como sospechoso de padecer COVID-19. El paciente debe presentar al menos 1 de estos tres criterios. La confirmación se realizaría mediante RT-PCR

La OMS también ha publicado una serie de recomendaciones sobre quién debe realizarse los test y los diferentes propósitos (276). De acuerdo con estas pautas, son fundamentalmente factores clínicos y epidemiológicos junto con a una valoración de la probabilidad de infección los criterios que deben guiar la realización de tests, teniendo siempre en cuenta las particularidades de cada territorio y las políticas de los países.

3.4.3.3. Realización de test RT-PCR

Como ya se ha comentado anteriormente, es la opción recomendada para el diagnóstico de los casos sospechosos. Así pues, los test RT-PCR serían utilizados en los siguientes casos:

(276) World Health Organization. WHO. *Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19)* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>

A. Pacientes con síntomas compatibles con COVID-19 (véase Figura 14

CUADRO DE TEXTO 4: Recomendaciones de la OMS para definir los diferentes casos relacionados con la COVID-19

La OMS publicó unas recomendaciones en las que se definen los siguientes casos

E. Caso sospechoso

- d) paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria como, por ejemplo, tos o dificultad para respirar), un historial de viajes o residencia en una ubicación en la que se informa de la existencia de transmisión comunitaria de la enfermedad COVID-19 durante los 14 días antes del inicio de los síntomas.
o
- e) paciente con cualquier enfermedad respiratoria aguda y que ha estado en contacto con un caso confirmado o probable de COVID-19 en los últimos 14 días antes del comienzo de los síntomas
o
- f) un paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar y que requieren hospitalización) y para el que no exista un diagnóstico alternativo que explique completamente la sintomatología clínica presentada

F. Caso probable: paciente para el cual la prueba del virus COVID-19 no es concluyente o bien la prueba no se ha podido realizar por algún motivo.

G. Caso confirmado: el test PCR ha confirmado que el paciente sufre la infección COVID-19, independientemente de que tenga o no síntomas.

H. Contacto: es la persona que ha estado expuesto a las siguientes circunstancias durante los 2 días anteriores y los 14 días posteriores a la aparición de los síntomas de alguien clasificado como caso probable o caso confirmado

- d) ha tenido contacto cara a cara, a menos de 1 m, con un caso confirmado o un caso probable durante más de 15 min
- e) ha tenido un contacto físico directo con un caso probable o confirmado
- f) ha prestado atención de forma directa a un paciente que es un caso probable o confirmado sin haber utilizado el equipo de protección adecuado
 - Para casos asintomáticos confirmados, el período de contacto se mide como los 2 días anteriores a los 14 días posteriores a la fecha en que se tomó la muestra, lo que llevó a la confirmación.

¹ Organization, W. H. *Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus interim guidance*; Geneva: World Health Organization, 2020.

)

B. Para determinar si es posible dar el alta a un paciente o la terminación del periodo de aislamiento. De acuerdo con el informe técnico actualizado del ECDC sobre en el contexto de la transmisión comunitaria generalizada de COVID-19, un paciente hospitalizado o en aislamiento en el hogar o en un lugar seguro, podría darse de alta cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Una clara mejoría clínica en base a la evolución de los síntomas y
- Dos RT-PCR negativas, utilizando muestras respiratorias obtenidas en intervalos de 24 horas, al menos ocho días después del inicio de los síntomas.

- C. Individuos asintomáticos con exposición reciente (contactos), confirmada o bajo sospecha, al SARS-CoV-2 para controlar la transmisión. En determinados entornos, se recomienda extender la realización de pruebas más allá de los contactos cercanos, como parte de una estrategia para controlar la transmisión del SARS-CoV-2. Esto incluye entornos de alto riesgo con gran potencial para una diseminación rápida y generalizada del SARS-CoV-2, o bien colectivos de riesgo de sufrir una enfermedad grave. Esto puede exigir la realización de pruebas a todos los individuos de una misma unidad o turno que el caso confirmado de COVID-19, o incluso la realización de pruebas a todas las personas que comparten una determinada instalación.

CUADRO DE TEXTO 4: Recomendaciones de la OMS para definir los diferentes casos relacionados con la COVID-19

La OMS publicó unas recomendaciones en las que se definen los siguientes casos

A. Caso sospechoso

- a) paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria como, por ejemplo, tos o dificultad para respirar), un historial de viajes o residencia en una ubicación en la que se informa de la existencia de transmisión comunitaria de la enfermedad COVID-19 durante los 14 días antes del inicio de los síntomas.
o
- b) paciente con cualquier enfermedad respiratoria aguda y que ha estado en contacto con un caso confirmado o probable de COVID-19 en los últimos 14 días antes del comienzo de los síntomas
o
- c) un paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar y que requieren hospitalización) y para el que no exista un diagnóstico alternativo que explique completamente la sintomatología clínica presentada

B. Caso probable: paciente para el cual la prueba del virus COVID-19 no es concluyente o bien la prueba no se ha podido realizar por algún motivo.

C. Caso confirmado: el test PCR ha confirmado que el paciente sufre la infección COVID-19, independientemente de que tenga o no síntomas.

D. Contacto: es la persona que ha estado expuesto a las siguientes circunstancias durante los 2 días anteriores y los 14 días posteriores a la aparición de los síntomas de alguien clasificado como caso probable o caso confirmado

- a) ha tenido contacto cara a cara, a menos de 1 m, con un caso confirmado o un caso probable durante más de 15 min
- b) ha tenido un contacto físico directo con un caso probable o confirmado
- c) ha prestado atención de forma directa a un paciente que es un caso probable o confirmado sin haber utilizado el equipo de protección adecuado
 - Para casos asintomáticos confirmados, el período de contacto se mide como los 2 días anteriores a los 14 días posteriores a la fecha en que se tomó la muestra, lo que llevó a la confirmación.

¹ Organization, W. H. *Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus interim guidance*; Geneva: World Health Organization, 2020.

Además de como estrategia de cribado para

- D.** Individuos asintomáticos no sospechosos de haber estado expuestos al virus, pero cuya detección temprana es recomendable en determinados entornos, como podrían ser poblaciones vulnerables que se encuentran en lugares cerrados durante periodos prolongados de tiempo (*residencias, cárceles*, etc.). En tal caso, debe estar previsto un plan de actuación claro en base a los resultados de los tests.

En estos escenarios el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de Estados Unidos propone aplicar una estrategia que incluye inicialmente, la realización de pruebas iniciales de

todos los individuos de ese entorno, seguido de pruebas periódicas (por ejemplo, semanales), así como pruebas a todos aquellos que se incorporen por primera vez a ese entorno, o bien regresen desde otro entorno.

- E. Individuos sometidos a pruebas para fines de vigilancia de salud pública relacionada con el SARS-CoV-2

Otros escenarios en los que también puede recomendarse la realización de test RT-PCR, podrían ser para

- F. Interrupción de las precauciones establecidas para reducir la transmisión o la entrada de pacientes con COVID-19 en entornos sanitarios
- G. Como criterios de evaluación para permitir el regreso al trabajo del personal sanitario con COVID-19, ya sea bajo sospecha o confirmado.

3.4.3.4. Realización de test serológicos

Los test serológicos se utilizan fundamentalmente con fines epidemiológicos, incluyendo determinar la tasa de infección y el estado inmunitario de la población. No obstante, se recomienda también su uso como respaldo del diagnóstico de individuos positivos, según el test PCR, y cuando se han recuperado para la realización del seguimiento de su estado de inmunización. **No tienen valor para el diagnóstico de casos en fase aguda o de casos probables.** Sin embargo, tras la confirmación mediante una PCR positiva para COVID-19, se aconseja realizar dos análisis con muestras recogidas a partir del día 7 desde el inicio de síntomas (fase aguda) y la segunda muestra 20-30 días después. Por otro lado, algunos científicos abogan por implementar el uso de test serológicos también para confirmar casos con PCR negativa, puesto que han mostrado detectar anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM en casos clínicamente confirmados, y que sin embargo la PCR era negativa (277), especialmente en casos con síntomas leves o moderados (248).

Actualmente, se recomiendan condiciones de nivel de bioseguridad (BSL) -2 para la manipulación y la realización de test de determinación de material viral. Sin embargo, cualquier otra actividad que requiera cultivar el virus, precisa instalaciones BSL-3 como mínimo. La ECDC y la OMS también ha publicado información relativa al uso de EPIs y al transporte de este tipo de muestras (véase CUADRO DE TEXTO 5).

(277) Liu, Y., Liu, Y., Diao, B., et al. Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044883>

CUADRO DE TEXTO 4: REQUERIMIENTOS DE LAS INSTALACIONES/LABORATORIOS PARA LA REALIZACIÓN DE LOS TESTs PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA COVID-19.

Proceso de acreditación de la instalación BSL-2 y BSL-3

Proceso de acreditación del personal para trabajar en estos laboratorios

Nivel de bioseguridad en cada etapa del proceso

- I. Recogida de la muestra
 - a. Muestras del tracto respiratorio superior o inferior: P3
 - b. Heces: P3
 - c. Sangre (suero o plasma): P2
- II. Almacenamiento de las muestras, biobancos
- III. Realización del Test P2

3.4.4. Estrategias de diagnóstico para controlar la expansión de la infección

Los test de análisis para COVID-19 juegan un papel fundamental en cualquier plan para levantar las restricciones de confinamiento y prepararse para una posible nueva ola de infecciones virales. Si se levantan todas las restricciones de confinamiento antes de que se desarrolle una vacuna o se desarrollen tratamientos efectivos sin otras medidas para suprimir nuevas infecciones, se espera que la tasa de infección se recupere rápidamente. La supresión rápida de infecciones requiere analizar a más personas para identificar quién está infectado (**Test**); rastreándolos para asegurarse de que no propaguen más la enfermedad (**Track**) y rastreando con quién han estado en contacto (**Trace**). Se denomina la estrategia de las tres Ts (TTT), la cual se debe implementar de manera efectiva con el fin de lograr tres objetivos principales: 1) suprimir el resurgimiento de brotes locales; 2) identificar a las personas que han desarrollado algún tipo de inmunidad y pueden regresar al trabajo de manera segura; y 3) adquirir un conocimiento profundo sobre la evolución de la epidemia, incluso cuando se ha alcanzado un umbral para la inmunidad del rebaño.

Para que la mencionada estrategia resulte efectiva, se debe aplicar de manera amplia de tal forma que se cubran entre el 70 y el 90 % de todos los brotes que tengan lugar y sólo así se conseguirá evitar un nuevo rebrote pandémico del virus. Para ello, es fundamental aumentar considerablemente la capacidad para la realización de tests, a la vez que se deben adoptar otras medidas estrictas para evitar que individuos infectados rompan la cuarentena, herramientas efectivas para rastrear sus contactos, como podrían ser el rastreado digital que no ponga en entredicho su privacidad.

Limitaciones en la logística y capacidad del sistema sanitario, que van desde la disponibilidad de personal capacitado para tomar muestras precisas hasta el tiempo requerido para el análisis de laboratorio y la disponibilidad de reactivos, han impedido el uso de pruebas de diagnóstico de manera generalizada en muchos países. El desarrollo reciente de pruebas de diagnóstico molecular de RT-PCR más rápidas, que pueden implementarse en el punto de atención, debería ayudar a aumentar la capacidad para seguir la estrategia TTT de manera efectiva.

La implementación de tests serológicos fiables y su uso masivo ayudaría en gran medida en dos direcciones, ya apuntadas más arriba y que son permitir al individuo inmunizado volver a su vida / puesto de trabajo de manera segura y adquirir información precisa sobre la evolución de la epidemia en la población.

Los centros para el control y la prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDCs) han publicado la estrategia a seguir en lugares de trabajo de infraestructura crítica con alta densidad de trabajadores cuando se detecta un caso de COVID-19 (278). Los trabajadores en sectores de infraestructura crítica pueden seguir trabajando si se mantienen asintomáticos después de una posible exposición a un caso confirmado de enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), siempre y cuando se hayan implementado las recomendaciones y los controles de prevención de la infección por parte de los trabajadores.

Cuando se identifica un caso de COVID-19 confirmado, es necesario entrevistar a los compañeros de trabajo potencialmente expuestos y realizarles las pruebas de detección lo antes posible para reducir el riesgo de mayor transmisión en el lugar de trabajo. Se establecen tres niveles de contagio, yendo del más probable (escalón 1) al menos probable (escalón 2), así como las estrategias a seguir para ayudar a prevenir la propagación de la enfermedad, identificar el alcance y la magnitud de la infección por SARS-CoV-2 e informar de las medidas adicionales que podrían necesitarse para el control y la prevención. El diagrama de flujo describiendo este escenario se presenta en la Figura 15.

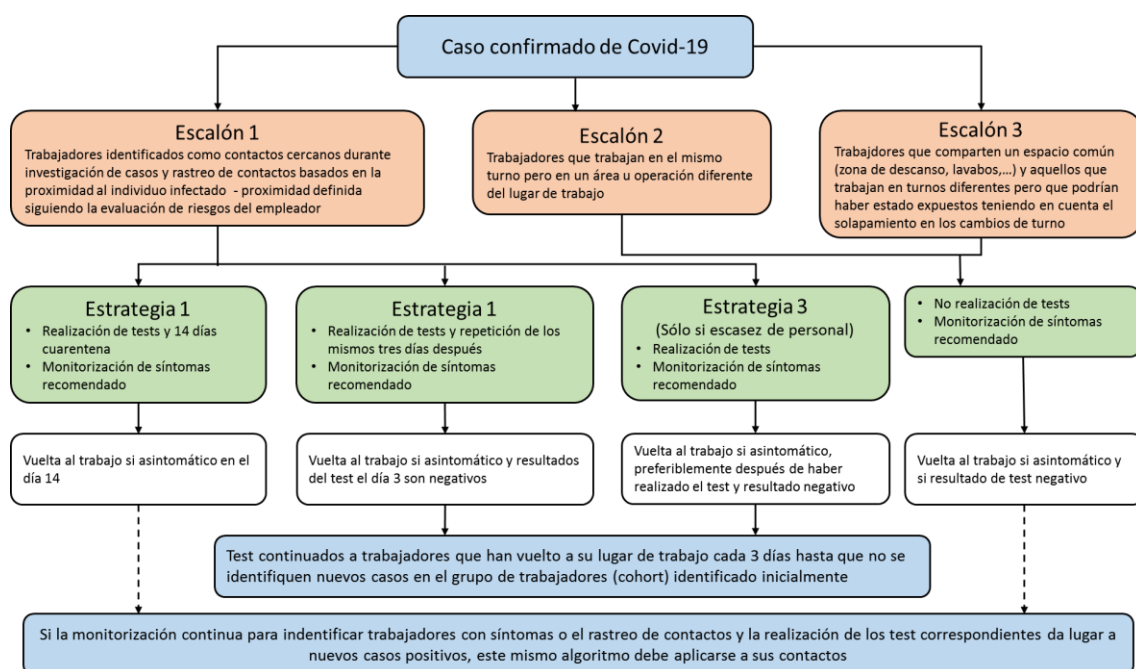


Figura 155. Diagrama de flujo que muestra los tipos de contagios que se pueden producir y las estrategias a seguir en un lugar de trabajo una vez se ha confirmado un caso positivo de enfermedad por Covid-19

Considerando los dos tipos de pruebas de detección del COVID-19 disponibles, estas se deberían utilizar para: (1) las pruebas virales para detectar infecciones actuales, y (2) las pruebas de anticuerpos para identificar infecciones previas. Los CDC ofrecen una visión general de categorías de personas para las pruebas de detección del SARS-CoV-2 con pruebas virales (es decir, pruebas de ácido nucleico o antígeno). Las pruebas virales pueden utilizarse para notificar medidas necesarias para mantener al

(278) Centers for Disease Control and Prevention. CDC. *Testing in High-Density Critical Infrastructure Workplaces*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/worker-safety-support/hd-testing.html>

SARS-CoV-2 lejos del lugar de trabajo, detectar rápidamente casos de COVID-19 y detener la transmisión. Las prácticas de realización de pruebas deberían buscar tiempos de respuesta cortos y entrega de resultados rápida para facilitar la implementación de medidas efectivas. Las diferentes pruebas virales realizadas de manera puntual detectan una infección activa en el momento en que se toma la muestra. Sin embargo, si dichas pruebas se realizan en diferentes momentos, lo que se conoce como pruebas en serie, estas probablemente sean más efectivas para detectar una infección grave entre los trabajadores con exposiciones reiteradas al virus.

En el caso del rastreo de contactos de una persona infectada y su efectiva monitorización, el diagrama que se muestra en la Figura 16 resume de manera clara la estrategia de actuación (279). La realización de tests sigue una estrategia similar a la descrita para los lugares de trabajo.

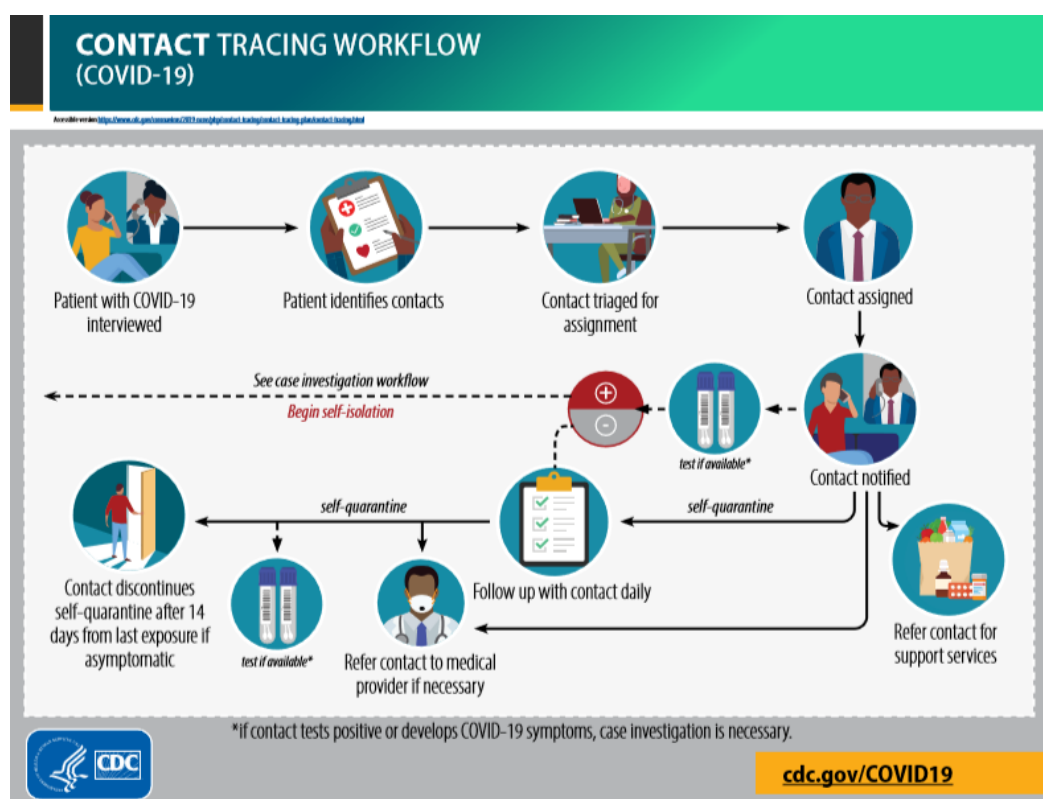


Figura 166. Diagrama mostrando el rastreo de contactos de una persona infectada por SARS-CoV-2 y cómo actuar para atajar el brote. “Case investigation” hace referencia al diagrama de flujo de la Figura 15.

3.4.4.1. Papel de los test de diagnóstico en la salida de condiciones de confinamiento

Hasta la fecha y a la espera de que se desarrollen o evalúen pruebas con una sensibilidad y especificidad adecuadas, los resultados de las pruebas de anticuerpos no deberían utilizarse para

(279) Centers for Disease Control and Prevention. CDC. *Contact Tracing for COVID-19*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/contact-tracing/contact-tracing-plan/contact-tracing.html>

diagnosticar a una persona con una infección activa del SARS-CoV-2. La actual sensibilidad clínica de los test serológicos en etapas iniciales de la infección, determinan un porcentaje relevante de falsos negativos. Por lo tanto, en el momento actual, en ausencia de vacunas o de tratamientos efectivos, la única manera de reducir la transmisión de SARS-CoV-2 es mediante la identificación de los infectados mediante RT-PCR y su posterior aislamiento.

Sin embargo, considerando las ventajas de los test serológicos expuestas en la sección 3.4.1., su uso ha sido propuesto como parte importante de la estrategia para salir del confinamiento, poder viajar o volver al entorno laboral con mayor conocimiento de cuál es la situación (280). La Figura 17 muestra un diagrama de flujo en el que se proponen dos vías diferentes para el caso de individuos que siempre han sido asintomáticos (vía 1) y pacientes que han superado la enfermedad (vía 2). Se combinan los test serológicos con la realización de RT-PCR a partir de hisopos nasofaríngeos, cuando sea necesario, para excluir la presencia de virus.

- **Vía 1:** se propone realizar un test serológico seguido de una cuarentena preventiva de 2 semanas para los que han dado negativo y un segundo ensayo serológico (IgG / IgM) antes de ser admitidos de vuelta al trabajo, y después la realización de test serológicos con una frecuencia mensual. Puesto que ninguno de los test es perfecto ni ofrece una garantía 100% de que el individuo esté libre de virus, debe incidirse en mantener el distanciamiento social durante largo tiempo, uso de mascarillas, lavado frecuente de manos, etc, mientras no exista una vacuna o terapia válida. La realización de pruebas serológicas espaciadas dos semanas responde a la respuesta inmunológica natural, que tal como se ha comentado anteriormente, alcanza su máximo después de 13 días de iniciarse la infección. Para los pacientes que han sido positivos en el resultado serológico, se propone la realización de dos test RT-PCR consecutivos, espaciados 24 h y seguir el diagrama de flujo de la vía 2.
- **Vía 2:** Se propone la confirmación mediante dos RT-PCR espaciados durante 24 h de que son negativos. En tal caso, se realizan test serológicos (solo IgG) para confirmar el estado inmunológico y posible protección frente a la infección, mediante test que se realizarían cada 12 semanas. Los pacientes positivos en el test RT-PCR deberán aislarse, cumplir una cuarentena y someterse a nuevas pruebas, una vez los síntomas hayan desaparecido.

Puesto que todavía no se conoce con certeza el alcance de la inmunización natural se debería seguir realizando un seguimiento clínico y serológico durante como mínimo 6 meses, dependiendo, en base a los datos de SARS-CoV-1 y obviamente en función de nuevos datos que se puedan ir generando.

(280) Nuccetelli, M., Pieri, M., Grelli, S., Ciotti, M., Miano, R., Andreoni, M., Bernardini, S. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? *Cell Death Discovery*. 2020, 6 (1), 38. <https://www.nature.com/articles/s41420-020-0275-2>

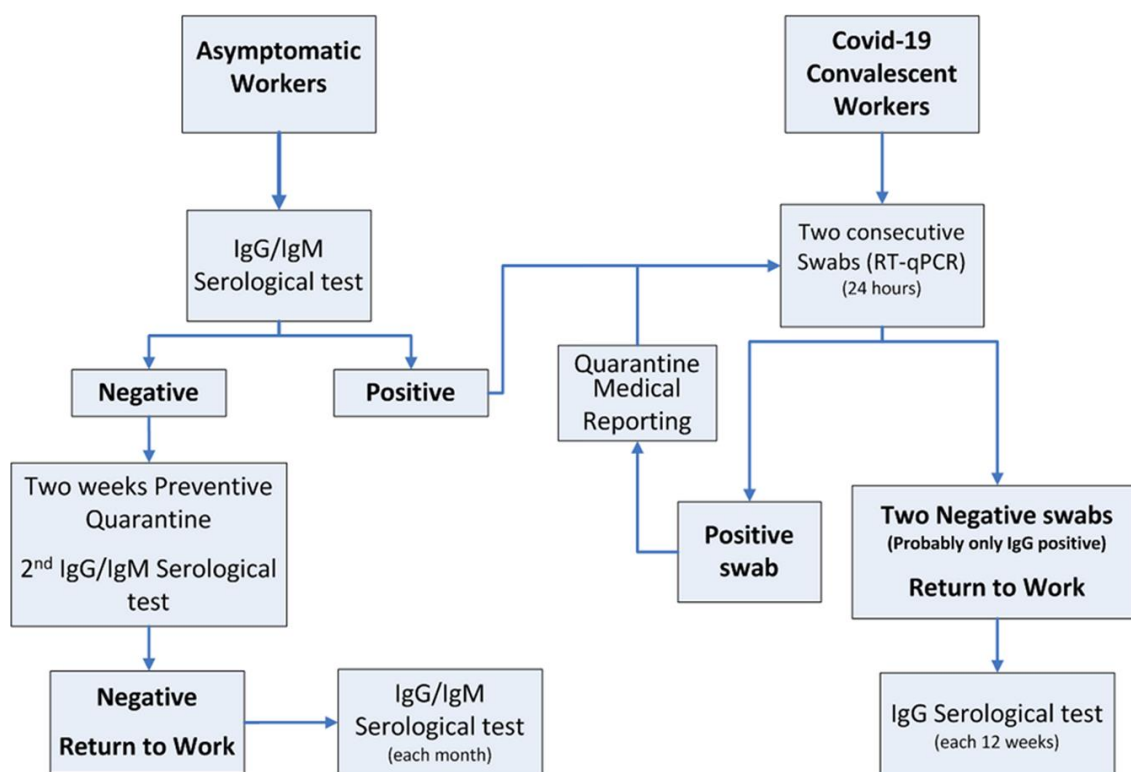


Figura 177. Diagrama de flujo mostrando el uso de los test serológicos en combinación con la RT-PCR como estrategia para el retorno a la vida laboral

3.4.4.2. Muestras y equipos más apropiados para controlar la transmisión

En el caso de querer conocer el estado inmunológico de la población o de determinados individuos las muestras más apropiadas serían

- A. **Sangre (suero o plasma) y analizadores automatizados (ELISA, CLIA, etc.)** para los rastreos masivos en los que los análisis se pueden realizarse en estructuras hospitalarias con laboratorios adecuados provistos de este tipo de equipamiento, los cuales se caracterizan por su gran capacidad de procesamiento de muestras.
- B. **Sangre**, obtenida mediante punción capilar para su uso en sistemas inmunocromatográficos de tipo PoC, como podrían ser los LFIA. Esta debería ser la opción en el caso de la realización de test fuera del entorno hospitalario en áreas de riesgo o alta prevalencia, como podrían ser aeropuertos, entornos laborales, prisiones, residencias u otras comunidades de pequeño tamaño.

En el caso de tener que confirmar si hay infección, las pruebas RT-PCR son las recomendadas. Tal como se ha comentado anteriormente, si bien existen algunas configuraciones adaptadas para su uso como sistemas PoC, la mayor parte de estas pruebas se realizan en laboratorios centralizados dotados de los equipos necesarios y el personal especializado para la realización de este tipo de tests. Por otro lado, recuérdese que **para la obtención de este tipo de muestras es necesario tomar las medidas preventivas necesarias y la utilización de los EPIs correspondientes puesto que se trata de muestras que podrían contener una elevada carga viral**. Para la realización de estos test, las muestras más recomendadas son

- A. **Hisopos nasofaríngeos y/u orofaríngeos.** Como se ha comentado anteriormente, la combinación de ambas muestras es la que proporciona mayor fiabilidad. Sin embargo, la obtención de este tipo de muestras se trata de un proceso muy invasivo y molesto para determinados pacientes. La obtención de este tipo de muestra puede provocar tos y ocasionar sangrado ocasionalmente, lo que puede aumentar el riesgo de infección de los trabajadores de la salud.
- B. **Saliva.** es una muestra fácil de obtener y ha mostrado ser un reservorio importante de virus. La saliva se encuentra en la entrada del sistema respiratorio y su valor diagnóstico se ha discutido anteriormente en la sección Supone menor peligro para los trabajadores de la salud, puesto que puede ser obtenida por el propio paciente.

3.4.4.3. Capacidades y prioridades para la realización de tests covid-19

El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) (281), al igual que la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han emitido recomendaciones para priorizar las nuevas pruebas de coronavirus (COVID-19). La ECDC comienza enunciando que en situaciones donde existe un gran número de unidades de tests disponibles, todos los pacientes que se presentan al sistema de atención médica con síntomas compatibles con la infección por COVID-19 deben hacerse la prueba del virus del SARS-CoV-2 como parte de la búsqueda activa de casos.

Además de las pruebas de personas sintomáticas y sus contactos, se pueden considerar las pruebas de contactos asintomáticos dependiendo de la disponibilidad de recursos, especialmente en entornos de atención médica y centros de atención a largo plazo, para identificar posibles fuentes de infección y proteger a las personas vulnerables.

Si la disponibilidad de tests es limitada en un país o área, se debe realizar una priorización atendiendo a los criterios siguientes. De manera similar en todas las instituciones mencionadas, se recomienda un enfoque de 4 niveles para priorizar las pruebas COVID-19 para pacientes, funcionarios y miembros del público en general. El texto siguiente se basa en la normativa de la IDSA por ser la más completa de las tres y abarcar todos los casos posibles dentro de los cuatro niveles mencionados.

Nivel 1

Hay cinco categorías de personas recomendadas para las pruebas de mayor prioridad:

- Cualquier paciente hospitalizado que esté gravemente enfermo y que reciba atención a nivel de la UCI con neumonía viral inexplicable o insuficiencia respiratoria
- Cualquier persona con fiebre y signos de una enfermedad del tracto respiratorio inferior que haya tenido contacto cercano con un paciente confirmado con COVID-19 dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas
- Cualquier persona con fiebre y signos de una enfermedad del tracto respiratorio inferior que haya viajado dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas a países o áreas que hayan experimentado una transmisión comunitaria sostenida del nuevo coronavirus.

(281) **a.** European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC. *Laboratory support for COVID-19 in the EU/EEA*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus/laboratory-support> **b.** European Commission. COVID-19. EU recommendations for testing strategies. European Union. Published online March 18, 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_-_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf

- Cualquier persona con fiebre y signos de una enfermedad del tracto respiratorio inferior que esté inmunodeprimida, sea mayor o tenga afecciones crónicas subyacentes.
- Las personas que son críticas para la respuesta a la pandemia, como los trabajadores de la salud y los funcionarios de salud pública que tienen fiebre y signos de una enfermedad del tracto respiratorio inferior.

Nivel 2

Las personas con la segunda prioridad más alta para las pruebas son pacientes hospitalizados y residentes de cuidados a largo plazo que tienen fiebre inexplicable y signos de enfermedad respiratoria inferior. "Se debe considerar el número de casos confirmados de COVID-19 en la comunidad. A medida que las pruebas estén más disponibles, las pruebas de rutina de pacientes hospitalizados pueden ser importantes para la prevención y el tratamiento de infecciones al alza", dicen las recomendaciones.

Nivel 3

Pacientes en entornos ambulatorios que cumplen con los criterios de las pruebas de influenza, incluidas las personas con afecciones comórbidas como diabetes e insuficiencia cardíaca congestiva, así como las personas mayores de 50 años. "Dada la limitada información disponible, las pruebas de mujeres embarazadas y niños sintomáticos con factores de riesgo similares son recomendables. Se debe considerar el número de casos confirmados de COVID-19 en la comunidad", dicen las recomendaciones.

Nivel 4

Personas seleccionadas para la vigilancia comunitaria por parte de funcionarios de salud pública o de enfermedades infecciosas. En el caso de la UE, los Estados Miembros deben adaptar estas recomendaciones basándose en la situación epidemiológica y sus recursos, asegurando que la realización de tests también cubre las necesidades de vigilancia requeridas para intentar controlar la extensión de la pandemia.

3.4.4.4. Estrategias para la realización de pruebas de rastreo masivo

En el contexto del levantamiento del confinamiento, y con el fin de controlar posibles rebrotes se deberían establecer programas de participación voluntaria para la realización gratuita de las pruebas COVID-19 a gran escala. Esta sería la mejor manera de romper las cadenas de infección y rastrear eficientemente los contactos de las personas infectadas (rastreo de contactos).

¿Por qué debería hacerse una prueba, incluso sin mostrar ningún síntoma? Para proteger a la familia, amigos, colegas y, por último, pero no menos importante, a los grupos de riesgo.

Importante: la mayoría de las personas infectadas muestran pocos o ningún síntoma o ya son contagiosas antes de mostrar síntomas. Por lo tanto, un individuo puede ser portador del virus (y por ello contagioso) sin ser consciente de ello. Así lo refleja la gráfica de la Figura 18, publicada por el Ministerio de Sanidad español (282).

(282) Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS FRENTE A SARS-CoV-2. Publisheonline April 24, 2020.

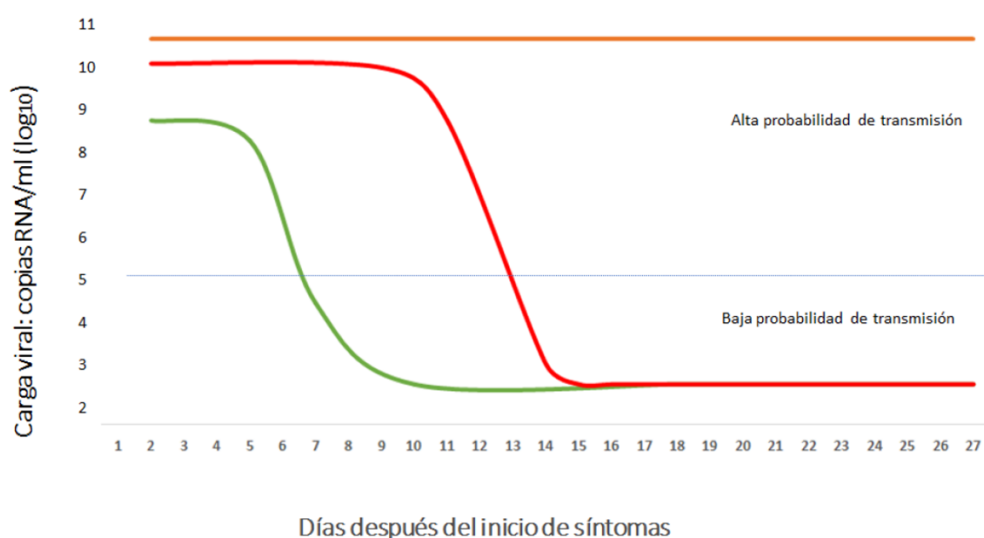


Figura 88. Dinámica de la carga viral de RNA de SARS-CoV-2, en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja)

La realización de programas de detección en colectivos asintomáticos permitiría identificar rápidamente a más personas infectadas y así tomar oportunamente las medidas necesarias para evitar infecciones masivas. Si tenemos en cuenta la Figura 19 (283), los periodos de transmisión de una persona portadora del virus son muy variables dependiendo de su grado de infección. Por ello, es claro que cada prueba cuenta y ayuda a mantener la pandemia bajo control. Es esencial evitar colectivamente el tener que tomar medidas de bloqueo nuevamente que restrinjan severamente nuestra vida social y económica.

El ministerio de Sanidad de Luxemburgo define una estrategia de prueba a gran escala en la que divide a las personas en grupos representativos según su sector de trabajo y su área residencial (283). Esto significa que, dentro de la familia, el vecindario o entre los colegas, la realización de las pruebas no tiene lugar para todos a la vez. La estrategia subyacente considera que, en lugar de probar a toda la población al mismo tiempo, el objetivo es garantizar que cada semana se realice una prueba en el entorno de un individuo. De esta forma se refuerza la protección de todos. De hecho, los grupos de prueba crean, por así decirlo, una red de seguridad que prácticamente no deja espacio para el virus, y esto sería así si esta estrategia se extiende durante muchas semanas. La prueba se convierte en un gesto de solidaridad y permite protegerse mutuamente.

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf

(283) a. Guichet.lu. Le Government du Grand-Duché de Luxembourg. Participate in large-scale testing for COVID-19. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://guichet.public.lu/en/citoyens/sante-social/coronavirus/depistage-covid-19.html> b. Luxembourg Institute of Health. COVID-19 Large-scale testing: Get yourself tested - More information. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://youtu.be/XGMIjR1cVo0>

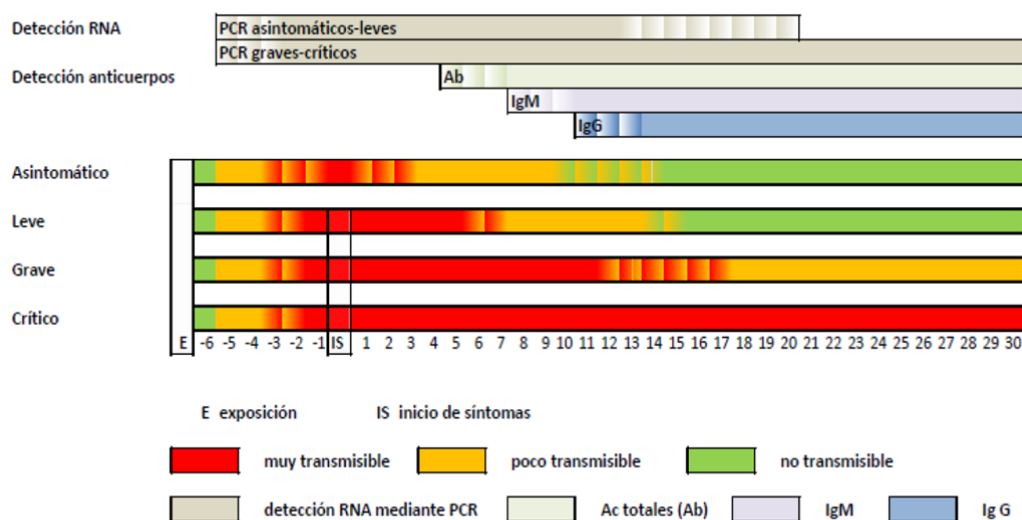


Figura 19. Periodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID-19 y periodos de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR y de anticuerpos mediante técnicas serológicas

¿Qué sucede si la prueba es negativa y la persona se infecta unos días después? Una prueba de test negativa no significa que un individuo sea inmune a la enfermedad. Una persona puede infectarse en cualquier momento y por eso las medidas de protección individual son tan importantes. Sin embargo, gracias al sistema de prueba de grupos representativos distribuidos a lo largo del tiempo, las pruebas de test no proporcionan únicamente una instantánea puntual de la situación. El hecho de que siempre se esté evaluando a un individuo de un grupo en particular ayuda a identificar en cualquier momento las cadenas de infecciones a las que puede pertenecer dicho individuo. Incluso si no se pueden prevenir todas las nuevas infecciones, se puede prevenir una segunda ola de manera colectiva.

Esta estrategia se ha puesto en marcha en China ya en el mes de mayo, donde se afirma que “China's large-scale testing for COVID-19 may pave the way for a strong economic recovery” (284), siendo este titular realmente revelador en el papel que programas de test masivos pueden jugar en la vuelta a la normalidad y la reactivación o recuperación de la economía de un país.

3.4.4.5. Estudios seroepidemiológicos

Los hallazgos derivados de los ensayos serológicos pueden proporcionar información valiosa que ayudaría a respaldar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de infecciones por SARS-CoV-2. Así pues, un individuo sospechoso de padecer la infección, cuya caracterización del perfil de anticuerpos después del día 20 sea negativo, indicaría que la probabilidad de que el individuo nunca haya estado infectado es muy alta, puesto que tanto la seroconversión a anticuerpos anti-SARS-CoV-2 ya debería haber ocurrido. Sin embargo, a nivel poblacional estos deberían realizarse con cohortes más grandes.

(284) Lardy, N. R., Huang, T. *China's large-scale testing for COVID-19 may pave the way for a strong economic recovery*. Peterson Institute for International Economics. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.piie.com/blogs/china-economic-watch/chinas-large-scale-testing-covid-19-may-pave-way-strong-economic-recovery>

Con el fin de mejorar la fiabilidad en el diagnóstico precoz de la enfermedad, sería recomendable poner a punto ensayos contra diferentes antígenos virales, con los cuales poder ofrecer sensibilidades y especificidades más elevadas que las de los actualmente existentes (véase en sección 3.4.5.1. el efecto del antígeno viral seleccionado sobre la especificidad de la respuesta).

Según un informe publicado por la OMS, estudios seroepidemiológicos realizados a una cohorte amplia de población permitirían a su vez realizar una estimación precisa de (285):

1. La seroprevalencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en la población general por sexo. y grupo de edad, y así determinar la inmunidad acumulativa de la población;
2. La fracción de infecciones asintomáticas, presintomáticas o subclínicas en la población y por sexo y grupo de edad.
3. Factores de riesgo de infección comparando las exposiciones de individuos infectados y no infectados.

Así como contribuir a:

4. Determinar la tasa de letalidad; y
5. Comprender mejor la cinética de anticuerpos después de una infección por SARS-CoV-2.

La **Tabla 4** resume cómo se deben abordar estos estudios.

Tabla 4. Guía para la implementación de un estudio seroepidemiológico

Protocolo de investigación seroepidemiológica estratificada por edad en la población para la infección por SARS-CoV-2	
Población bajo estudio	Muestreo estratificado por edad de la población general
Resultados potenciales y análisis	Estimaciones de: <ul style="list-style-type: none"> • Seroprevalencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 • Incidencia acumulada de infección • Tasas de ataques de infección • Fracción de infección asintomática • Tasa de letalidad
Diseño del estudio	Muestra prospectiva de conveniencia de la población general, estratificada por edad Tres posibilidades de cómo implementarlo: <ol style="list-style-type: none"> 1) Investigación transversal única 2) Investigación transversal repetida en la misma área geográfica (pero no necesariamente muestreando los mismos individuos cada vez) 3) Investigación de cohorte longitudinal con muestreo en serie de los mismos individuos
Duración del estudio	El estudio puede realizarse como una investigación transversal "única" o puede incluir un muestreo en serie como un estudio de cohorte prospectivo.

(285) World Health Organization.WHO. *Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2>

Información mínima y muestras que se deben obtener de los participantes	Recopilación de datos: datos epidemiológicos que incluyen datos demográficos básicos y síntomas clínicos Muestras: muestras de suero para informar inferencias seroepidemiológicas
---	---

A su vez, la **Tabla 5** muestra los parámetros epidemiológicos que se pueden extraer de un estudio de estas características realizado de manera sistemática y riguroso.

Tabla 5. Objetivos que se persiguen y parámetros que se pretenden al implementar un estudio seroepidemiológico

Objetivo	Parámetro	Definición	Fuente de datos para calcular los parámetros afectados	Comentarios, limitaciones
1. Medir la seroprevalencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en la población por edad con el fin de evaluar la inmunidad acumulada de la población	Seroprevalencia (específica por población y edad)	La proporción de individuos por estratos de edad que muestran seropositividad para la infección por el virus	Seropositividad Grupo de edad	La seroprevalencia de la población se calculará utilizando métodos de estandarización directa, de modo que la proporción se ajuste por cualquier diferencia en la estratificación por edad de los participantes y la población en general. La seroprevalencia específica por edad es la misma que la tasa de ataque específica por edad y la incidencia acumulada. Si se recopilan datos, la seroprevalencia por diferentes grupos (por ejemplo, geografía, profesión, residencia) será un sub-análisis importante.
2. Estimar la fracción de asintomáticos o presintomáticos/ infecciones subclínicas en la población y por grupo de edad	Fracción asintomática	Proporción del número de individuos que no presentan síntomas con respecto al número de individuos seropositivos por SARS-CoV-2	Seropositividad Síntomas reportados	El numerador es el número de individuos que no informaron síntomas y el denominador es el número total de individuos seropositivos para COVID-19. Este parámetro será difícil de calcular si las investigaciones recopilan datos limitados (por ejemplo, utilizando sueros residuales).
	Fracción de casos graves	El número de individuos con infección grave	Seropositividad Síntomas reportados Grupo de edad	Enfermedad grave por definir (por ejemplo, hospitalización). El número de personas con infección grave dividido por el número de personas con infección según lo determinado por la seropositividad.
3. Determinar los factores de riesgo de infección comparando la exposición de personas infectadas y no infectadas.	Grupos de población con mayor riesgo	La identificación de los grupos que son más vulnerables a la infección (por ejemplo, grupos de edad, sexo, ocupación)	Seropositividad Síntomas reportados Exposición de interés (por ejemplo, grupo de edad)	Puede ser solo una señal temprana; se podría realizar un estudio de casos y controles para evaluar los factores de riesgo de infección

4. Contribuir a determinar la tasa de letalidad	Tasa de letalidad	La proporción de personas con desenlace fatal por COVID-19	Seropositividad Mortalidad Grupo de edad	El indicador se mide mejor utilizando investigaciones de cohortes longitudinales, aunque el tamaño de la muestra para registrar suficientes eventos (es decir, muertes) deberá ser muy grande. Puede requerir un seguimiento prolongado para determinar el resultado de aquellos individuos con infección por COVID-19
5. Contribuir a una mejor comprensión de la cinética de los anticuerpos después de la infección por COVID-19.	Respuesta serológica la infección	El cambio en el nivel sérico de anticuerpos específicos contra el virus COVID-19. (Aumento de título)	Título de anticuerpos	Los cambios en los títulos deben calcularse utilizando títulos de media geométrica (GMTs)

El primer objetivo abordado en estudios seroepidemiológicos realizados en la EU a gran escala ha sido el proporcionar información muy valiosa acerca de la respuesta inmune e inmunidad de la población. La ECDC ha publicado estudios realizados en la población general y en los donantes de sangre, en los diferentes países miembros con el fin de conocer el porcentaje de población seropositiva (estudio actualizado a 30 de junio de 2020) (286). De este estudio, cuyo resumen se recoge en la **Tabla 6** se deduce que la mayoría de los estados miembros tienen niveles muy bajos de seropositividad, incluso sin ajustar la sensibilidad y la especificidad de los tests empleados. Sin embargo, un estudio reciente de una región de Austria, que se vio muy afectada, mostró más del 40% de seroprevalencia de anticuerpos COVID-19 entre sus residentes. En general, con los patrones de transmisión actuales, es poco probable que los niveles de inmunidad de la población alcanzados en el invierno 2020-2021 sean suficientes para la protección indirecta de la población.

Tabla 6. Resultados preliminares del primer estudio de seroepidemiología realizado a la población de los estados miembros de la EU y el Reino Unido (30 de junio de 2020).

País	Número(n)	Muestreo	Tiempo muestreo (in 2020)	Método de laboratorio	Proporción de muestras positivas (%)
Austria	1,500	Población general (datos locales de Ischgl)	Semana17	n/a	42.4
	269	Población general	Semana 18	n/a	4.7

(286) European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC. *Immune responses and immunity to SARS-CoV-2*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>

Bélgica	3910: 1st collection 3391: 2nd collection	Población general	Mid-April	EUROIMMUN IgG	2.9-6
Bulgaria	586	Población general	Semana 13-17	Orient Gene IgM/IgG	4.8
R. Checa	26549	Población general	Semana 18	Wantai rapid test	0.0-4.0
Croacia	1494	Trabajadores de la industria	Semana 17-18	n/a	1.2
Dinamarca	5422	Donantes de sangre	Semana 18	EUROIMMUN Elisa	2.4
Finlandia	2800	Población general	Semana 16-23	Fluorescence-based multiplex	1.0-4.3
Francia	209	Pausi- sintomáticos	n/a	In-house ELISA	29
	200	Donantes de sangre	n/a	In-house ELISA	3
Luxemburgo	1862	General population	Semana 17-19	EUROIMMUN IgG	1.97
Holanda	7361	Donantes de sangre	Semana 15-16	Wantai Elisa	2.7
España	60983	Población general	Semana 18-19	Orient Gene IgM/IgG	5.0
	311	Población general	Semana 17	Rapid lateral flow immunoassay IgM/IgG	5.47
	634	Pacientes centros salud	Semana 18-19	Rapid lateral flow immunoassay IgM/IgG	38.4
Suecia	1104	Suero residual	Semana 18	n/a	3.7-7.3
	~400	Donantes de sangre	Semana 17-22	n/a	1.6-5.0
	1200	Pacientes centros salud	Semana 21	n/a	6.3
	500	Población general (datos regionales condado Norrbotten)	Semana 22	EUROIMMUN IgG	1.9
Reino Unido (Inglaterra)	7 694	Donantes de sangre	Semana 13-21	EUROIMMUN	8.5

Reino Unido (Escocia)	500	Donantes de sangre	Semana 13	Pseudotype microneutralisation assay	1.0
-----------------------	-----	--------------------	-----------	--------------------------------------	-----

n/a. No disponible

Igualmente, y teniendo en cuenta que los casos de individuos infectados siguen subiendo, sería muy conveniente no sólo mantener sino ampliar estos estudios, siguiendo las pautas de las tablas anteriores para poder predecir los niveles alcanzados en el caso de padecer nuevos rebrotes o ante la anunciada nueva ola de contagios que se podrían producir durante el próximo invierno.

3.4.4.6. Conexión con protocolos de triaje, en la clínica

El Ministerio de Sanidad ha publicado y actualiza regularmente un informe técnico titulado “Manejo en Urgencias del Covid-19” donde informa sobre los protocolos de triaje y qué papel juegan algunas herramientas analíticas de diagnóstico en el mismo (287). Los casos de COVID-19 pueden presentarse con distintos niveles de gravedad y, en muchos casos, no precisarían ser atendidos con prioridad alta. En el triaje, la toma de los 4 signos vitales tradicionales (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) puede suponer un riesgo de transmisión para el personal sanitario y el público en general. La evaluación clásica en el ámbito de Urgencias de “ABCDE” también plantea problemas al emplazarse la “E” de exposición y exploración en el último lugar. En la literatura existen diversas propuestas de abordaje como son “constante vital 0” o “herramienta de detección en triaje: Identificar – Aislar – Informar”. La “constante vital 0” hace referencia a la necesidad de realizar una rápida detección de situaciones de riesgo epidémico antes de pasar a la toma de los signos vitales tradicionales. Se propone esta última como la herramienta de detección para infección por virus SARS-CoV-2 en los Servicios de Urgencias.

Basado en esta propuesta, en el triaje el personal sanitario realiza la identificación de pacientes infectados en base a la detección de infección respiratoria aguda exclusivamente. En todos los casos identificados se realiza una toma de muestra para análisis por PCR. Esto es así porque la realización de las pruebas PCR está dirigida fundamentalmente a la detección precoz de aquellos casos con mayor capacidad de transmisión.

Igualmente, en la identificación de casos con sospecha de infección por el SARS-CoV-2 es la PCR la herramienta de diagnóstico que juega un papel fundamental, la cual se debe realizar en las primeras 24 horas, como así se describe en el informe técnico del Ministerio de Sanidad titulado “Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de Covid-19” (288). Casos probables, confirmados o descartados pasan por la realización de PCR pero también por la detección de Ig mediante tests serológicos tipo ELISA (no tests rápidos). Más concretamente se describe:

(287) Ministerio de Sanidad. Documento técnico: Manejo en urgencias del COVID-19. [Internet]. 26 de junio de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_urgencias_pacientes_con_COVID-19.pdf

(288) Ministerio de Sanidad. Estrategia de Detección Precoz, Vigilancia y Control de COVID-19. [Internet]. 9 de julio de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf

- Caso probable: persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19 y resultados de PCR negativos, o casos sospechosos con PCR no concluyente.
- Caso confirmado con infección activa: Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso y con PCR positiva. Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso, con PCR negativa y resultado positivo a IgM por serología de alto rendimiento (no por test rápidos). Persona asintomática con PCR positiva con IgG negativa o no realizada. Con infección resuelta: Persona asintomática con serología IgG positiva independientemente del resultado de la PCR (PCR positiva, PCR negativa o no realizada).
- Caso descartado: casos sospechosos o con PCR negativa e IgM también negativa, si esta prueba se ha realizado, en el que no hay una alta sospecha clínica.

En este sentido, si bien los tests de antígeno o serológicos no se han contemplado en los protocolos de triaje en los servicios de urgencias, estos pueden jugar un papel fundamental en estudios de cribaje en población asintomática, no de forma masiva pero sí en grupos poblacionales más vulnerables o de mayor exposición, como personal sanitario o socio-sanitario o residentes en residencias de mayores u otros centros sociosanitarios para un control más efectivo de la transmisión del virus. En el documento citado anteriormente se recoge una tabla (véase **Tabla 7**) que ayuda a la interpretación de los resultados a partir de tests serológicos, que se muestra a continuación.

Tabla 7. Manejo de casos asintomáticos a partir de pruebas serológicas

Resultados anticuerpos	Realizar PCR		Interpretación	Actuaciones
Ig totales positivas	Sí	+	Según algoritmo*	Según algoritmo*
		-	Caso confirmado con infección resuelta	No aislamiento No búsqueda de contactos
IgM positiva ¹ IgG negativa	Sí	+	Caso confirmado con infección activa	Aislamiento 10 días Búsqueda de contactos desde 2 días antes del diagnóstico
		-	Falso positivo de IgM	No aislamiento No búsqueda de contactos
IgM positiva ¹ IgG positivo	No		Caso confirmado con infección resuelta	No aislamiento No búsqueda de contactos
IgM negativo IgG positivo				

¹Si es una prueba diagnóstica sólo con IgM y es positiva, se ha de realizar PCR debido a la variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los tests empleados.

*El algoritmo hace referencia a la presencia de Ig totales y la necesidad de detectar si las IgG son positivas (infección resuelta) o si las IgG son negativas (infección activa). Se emplea cuando se realiza inicialmente PCR a casos asintomáticos justificada sólo en poblaciones vulnerables en el contexto de brotes o de forma previa a algunas actuaciones asistenciales.

De manera análoga la Organización Mundial de la Salud y la “Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades” (ECDC), no recomiendan los tests de antígeno ni serológicos para realizar triaje pero sí como herramientas complementarias muy valiosas. Así, la ECDC afirma con respecto a los test serológicos que actualmente tienen un uso diagnóstico limitado. Se pueden usar como complemento de las pruebas de detección de virus para pacientes que acuden tarde a los centros de salud después de la aparición de los síntomas y donde las pruebas de detección de virus son

negativas a pesar de las fuertes indicaciones de infección. Además, pueden usarse potencialmente para tomar una decisión sobre el alta de pacientes que se recuperaron de la infección por SARS-CoV-2 pero que siguen siendo ARN positivos por RT-PCR durante mucho tiempo después de que los síntomas hayan desaparecido.

Recientemente y considerando la posibilidad de rebrotes en un futuro próximo, han aparecido estudios detallados que evalúan la viabilidad de diferentes tests serológicos actualmente en el mercado como herramientas futuras de triaje fiables (289). Se demuestra que entre los ensayos seleccionados existe una gran diversidad en el rendimiento del ensayo para diferentes escenarios y también cuando se correlacionan con anticuerpos neutralizantes de virus. Un ELISA comercial que detecta inmunoglobulinas totales contra el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS CoV-2, presenta las mejores características generales para detectar anticuerpos funcionales en diferentes etapas de la enfermedad, a su vez que muestra el potencial para establecer un límite que indique la presencia de anticuerpos protectores.

3.4.5. Perspectivas tecnológicas en el diagnóstico de la COVID-19

Las perspectivas de la evolución del diagnóstico de la COVID-19 apuntan a la identificación de nuevos biomarcadores tanto virales como del huésped que acabarán incorporándose a las rutinas del diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, las innovaciones tecnológicas para conseguir que los test sean más rápidos, eficaces y fiables, además de poderse implementar en diversos ámbitos como determinados sectores laborales, centros docentes, residencias, aviones, aeropuertos, etc. A continuación, se enumeran algunas de las posibles vías que ya están siendo objeto de estudio en este momento:

3.4.5.1. Biomarcadores

IgA en muestras de suero y de saliva: Estas inmunoglobulinas se contemplan por su gran potencial en el diagnóstico de la COVID-19. Entre sus particularidades, está el hecho de que suelen encontrarse en las mucosas lo que permitiría su detección de forma no invasiva, por ejemplo, en la saliva o en la mucosa nasal. En el caso del coronavirus estacional 229E, la IgA persistió en la mucosa nasal un año después de la infección (290). En el caso de la COVID-19, ya se han reportado varios estudios en los que se apunta la relevancia de la medida de esta inmunoglobulina en saliva. Por otra parte, si bien son pocos los estudios realizados hasta el momento, la medida de IgA en suero podría incrementar en gran medida la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico según se pone en evidencia en un estudio realizado con un total de 87 pacientes del First Affiliated Hospital of Anhui Medical University confirmados de padecer COVID-19, entre el 26 de Enero y el 5 de Marzo, la sensibilidad de test de IgA, IgM y IgG frente al RBD (Receptor Binding Domain) de la proteína Spike del virus fue de 98.6%, 96.8% y 96.8%, y especificidades de 98.1%, 92.3% y 99.8%, respectivamente. Además, a combinar los

(289)van Kessel, C. H., Okba, N. M., Igloi, Z. et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nature Communications*. 2020, 11 (3436). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17317-y>

(290) Callow, K.A., Parry, H.F., Sergeant, M., Tyrrell, D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. 1990;105(2):435-446. <https://doi.org/10.1017/s0950268800048019>

tests de IgA e IgG, la sensibilidad, la especificidad y la concordancia general se elevaron a 99.1%, 100% y 99.7%, respectivamente (véase Figura 20) (291).

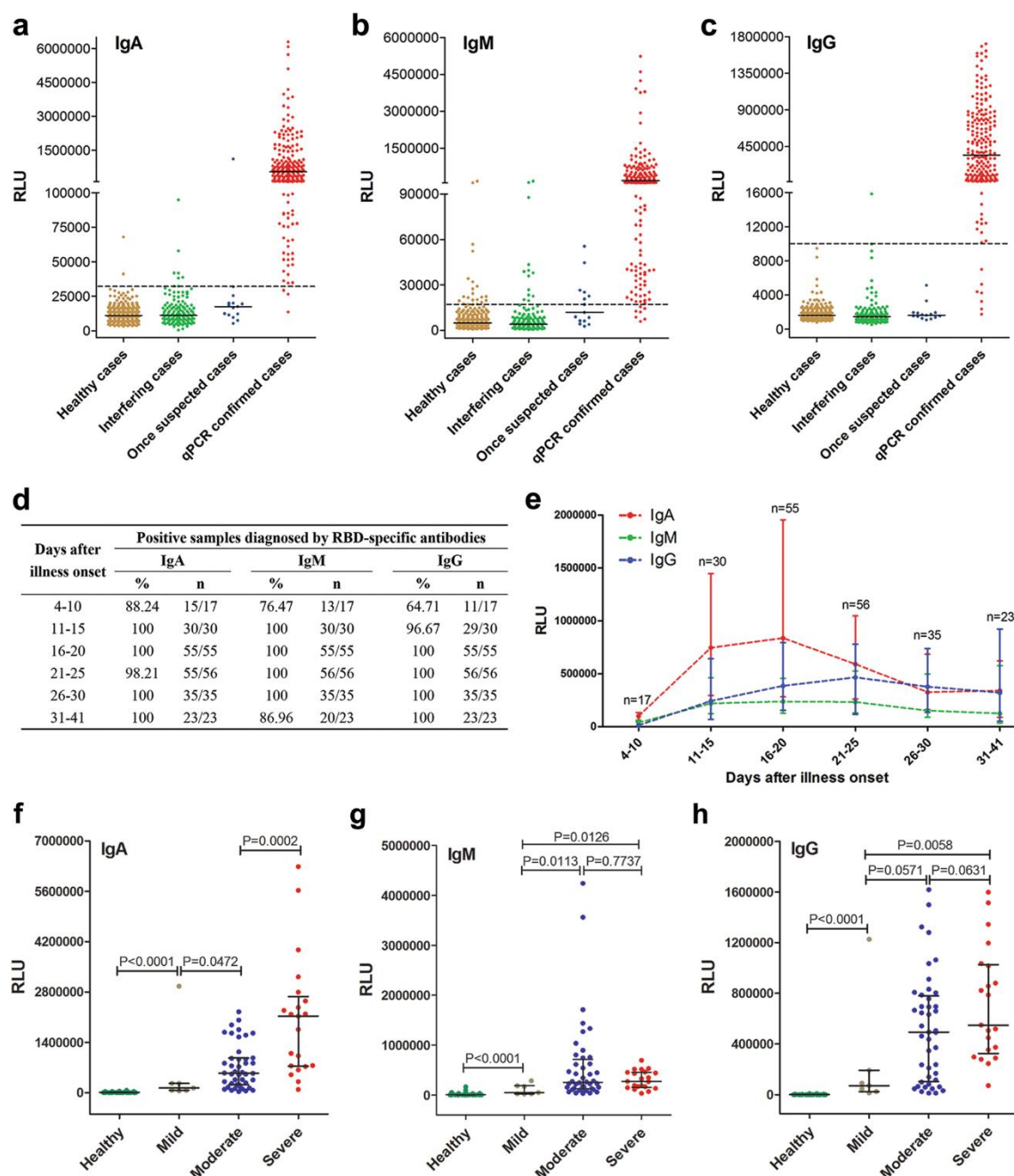


Figura 20. Análisis de anticuerpos IgA, IgM e IgG específicos para RBD del SARS-CoV-2 en 87 pacientes con COVID-19. Gráficas a, b y c: Resultados de las pruebas de kits de IgA (a), IgM (b) e IgG (c) específicos de RBD utilizando 330 sueros sanos, 138 sueros de otros pacientes que pueden interferir con la prueba, 15 sueros de pacientes con neumonía sospechada y 216 sueros de 87 pacientes con COVID-19 confirmados por qPCR. La barra negra indica valores medios. La línea punteada indica el valor de corte para detectar cada isotipo de anticuerpos. Tabla d:

(291) Ma, H., Zeng, W., He, H. et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(7):773-775. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0474-z>

Sensibilidad de detección de IgA, IgM e IgG específicas de RBD en muestras de suero obtenidas en diferentes períodos después del inicio de la enfermedad. Grafica e. Evolución del título de los tres anticuerpos. Las barras indican mediana con rangos intercuartiles. Graficas f-h: Niveles de anticuerpos séricos en pacientes sanos y tres grupos enfermos de COVID-19 con distintos grados de severidad (Los pacientes críticos fueron clasificados como severos). Solo se utilizaron los datos de los niveles de anticuerpos en suero a los 16-25 días después del inicio de la enfermedad de pacientes con COVID-19 (extraído de Ma et al. (292)).

Identificación de nuevas proteínas o epítomos virales: La identificación de nuevos epítomos virales es fundamental tanto para el desarrollo de potenciales vacunas como el análisis del perfil inmunológico de pacientes que han transcurrido la enfermedad. En este sentido, se ha analizado la respuesta inmunológica en pacientes hospitalizados y dados de alta respecto a las fracciones peptídicas de la proteína S del SARS-CoV-2. Estos resultados permiten identificar las fracciones con mayor inmunogenicidad y el potencial uso de un determinado suero como agentes neutralizante (293).

Ferritina: La ferritina es una proteína cuya función principal reside en la acumulación de hierro, siendo fundamental para mantener la homeostasis de este micronutriente. Su alteración está relacionada a procesos inflamatorios, metabolismo de hierro, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Se han reportado este biomarcador como indicador de severidad de la enfermedad por COVID-19 (media de 1297.6 ng.mL⁻¹ en pacientes no sobrevivientes vs 614 ng.mL⁻¹ en pacientes sobrevivientes, p<0.001) (294). Ya que el valor por sí solo de este biomarcador no puede usarse para valorar la respuesta inflamatoria, se aconseja el análisis de múltiples marcadores inflamatorios, incluidas las interleuquinas.

Citoquinas: Las citoquinas, y en particular la interleuquina-6 (IL-6), es un marcador muy importante de procesos inflamatorios. De acuerdo a diversos análisis sistemáticos y meta-análisis de estudios realizados a nivel mundial, se concluye que incrementos en los niveles de este biomarcador en plasma se correlaciona con el riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 positivos (295). Este biomarcador se ha usado para predecir falla respiratoria en pacientes hospitalizados por COVID-19 (296). Otros reportes se centraron en el estudio de la interleuquina-3, el cual se sugiere como un biomarcador alternativo de la severidad de la enfermedad (297). En el mercado se dispone de kits para evaluar la respuesta inflamatoria completa (tormenta de citoquinas) como los microarrays desarrollados por Randox (298).

Proteína de resistencia a Mixovirus: La expresión de esta proteína ocurre como respuesta a infecciones virales. Este biomarcador puede utilizarse para determinar el origen de la infección (vímica o bacteriana) y así poder aplicar un tratamiento más efectivo al paciente. Se ha reportado la utilidad

(292) Ma, H., Zeng, W., He, H. et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(7):773-775. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0474-z>

(293) Zhang, B., Hu, Y., Chen, L. et al. Mining of Epitopes on Spike Protein of SARS-CoV-2 from COVID-19 Patients. *Cell Research*, Springer Nature. 2020, 30 (702–704). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0366-x>

(294) Mehta, P., McAuley, D., Brown, M. et al. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *The Lancet.* 2020, 395 (10229), 1033–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

(295) Aziz, M., Fatima, R., Assaly, R. Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology.* 2020, 0–1. <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>

(296) Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C. Level of IL-6 Predicts Respiratory Failure in Hospitalized Symptomatic COVID-19 Patients. *MedRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>

(297) Dahlke, C., Kasonta, R., Lunemann, S. et al. Dose-dependent T-cell Dynamics and Cytokine Cascade Following rVSV-ZEBOV Immunization. *EbioMedicine.* 2017 [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440606/>

(298) Randox Laboratories. Cytokine Arrays. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.randox.com/cytokine-arrays/>

de dispositivos del tipo PoC (Dispositivo Point-of-Care de flujo lateral) para la determinación de dicha proteína y proteína C reactiva (FebriDx, Lumos Diagnostics, Sarasota, FL, USA) capaz de determinar el tipo de infección en 10 minutos con una gota de sangre del paciente (299).

Marcadores de susceptibilidad genética: La susceptibilidad y severidad de la enfermedad asociada al COVID-19 se ha asociado a los genes responsables de la respuesta del sistema inmune, así como a la proteína que permite el ingreso del virus a las células humanas. Un estudio de asociación del genoma completo se realizó con 1980 pacientes de 7 hospitales ubicados en epicentros de España e Italia. El clúster de genes 3p21.31 fue identificado como un locus de susceptibilidad en pacientes positivos a COVID-19 con falla respiratoria, además confirmando una relación estrecha con el grupo sanguíneo ABO (300).

Secuenciación genética: La conocida como “Next Generation Sequencing” (NGS) es una tecnología emergente que permite descifrar en un amplio rango la contribución de las configuraciones de todos los receptores específicos que se han desarrollado durante el proceso de inmunización adaptativa frente a una infección, enfermedad autoinmune o cáncer. En este sentido, se han secuenciado los receptores presentes en células T y B en la sangre de pacientes recuperados de COVID-19 (> 14 millones de secuencias de receptores), detectándose patrones relacionados a la severidad de la enfermedad (301).

Perfiles ómicos: El estudio de la proteómica del plasma de pacientes hospitalizados por COVID-19 ha permitido identificar 27 potenciales biomarcadores proteicos que son diferencialmente expresados de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad en la escala definida por la OMS. El análisis de dichos marcadores podría realizarse de forma rutinaria en los hospitales para guiar la toma de decisiones en el tratamiento e identificar posibles estrategias terapéuticas. Por otro lado también se ha estudiado el perfil de respuesta inmunológica al COVID-19 mediante el uso de microarrays comerciales de péptidos asociados al genoma del virus. Dichos arrays permiten el análisis de anticuerpos serológicos (IgG, IgA e IgM) frente a un número muy elevado de péptidos (≈ 4800) (302). Los resultados de este tipo de estudios brindan información crucial respecto a la respuesta inmunológica y permiten identificar antígenos específicos para el desarrollo de vacunas y/o terapias de la enfermedad.

Compuestos Orgánicos Volátiles (VOCs): La espiración del paciente es un tipo de muestra que se ha considerado de vital importancia debido a que resulta no invasiva o semi-invasiva como lo es la toma de muestra convencional por hisopado nasofaríngeo. La fase gaseosa de la espiración está compuesta por nitrógeno, dióxido de carbono y VOCs presentes en concentraciones picomolares. Estos compuestos provienen de la actividad metabólica de las células y puede ser inducido por patologías. Diversos

(299) Pulia. M. S., O’Brien, T. P., Hou, P. C., Schuman, A., Sambursky, R. Multi-Tiered Screening and Diagnosis Strategy for COVID-19: A Model for Sustainable Testing Capacity in Response to Pandemic. *Annals of Medicine*. 2020. 52 (5), 207–14. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1763449>

(300) Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L. et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2020283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283> Ellinghaus and others, ‘Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure’, *New England Journal of Medicine*, 2020, NEJMoa2020283 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>>.

(301) Schultheiß, C., Paschold, L., Simnica, D. et al. Next-Generation Sequencing of T and B Cell Receptor Repertoires from COVID-19 Patients Showed Signatures Associated with Severity of Disease. *Immunity*. 2020, 53 (2), 442-455. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.024>

(302) PEPPERPRINT. *PEPPERCHIP® SARS-CoV-2 Proteome Microarray*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.pepperprint.com/products/pepperchipr-standard-microarrays/pepperchipr-sars-cov-2-proteome-microarray/>

patrones de VOCs se han identificado para infecciones como la influenza o el rinovirus, (303) por lo que muchos estudios se han centrado en estudio de estos compuestos en pacientes COVID-19 positivos. Los resultados indican claros patrones específicos para esta enfermedad los cuales pueden distinguirse de personas sanas como en el caso de otras enfermedades como cáncer pulmonar (304). Como explicaremos en la siguiente sección, un desarrollo comercial del tipo PoC, permite identificar personas sanas de las infectadas por COVID-19 en un 85% de los casos en tan solo 30 segundos.

3.4.5.2. Innovaciones Tecnológicas

Existen importantes avances en el ámbito de la tecnología, desarrollando herramientas analíticas que integran dispositivos basados en modos de transducción ópticos o electroquímicos y componentes fluidicos que podrían en un futuro próximo incrementar la fiabilidad y la sensibilidad de las actuales tecnologías de diagnóstico, anteriormente descritos. A modo de ejemplo, se ha publicado recientemente un biosensor plasmónico para la detección de secuencias específicas del RNA del virus SARS-CoV-2 que no requiere amplificación por PCR. Su funcionamiento se basa en el uso de nanopartículas de oro con una geometría determinada, cuyas propiedades plasmónicas (LSPR, *Localized Surface Plasmon Resonance*) hacen que se puedan emplear con una doble función; por un lado, se usan como marcadores para realizar la detección y por otro provocan un aumento localizado de temperatura cuando se irradian con un láser a su frecuencia de resonancia. Este último efecto provoca la mejora en gran medida de la cinética de hibridación, lo que promueve la detección rápida y con elevada sensibilidad del RNA (véase Figura 21). Así se han detectado secuencias de SARS-CoV-2 seleccionadas con un límite de detección de 0.22 pM. El dispositivo permite a su vez la detección multiplexada precisa de una mezcla de múltiples oligonucleóticos (305).

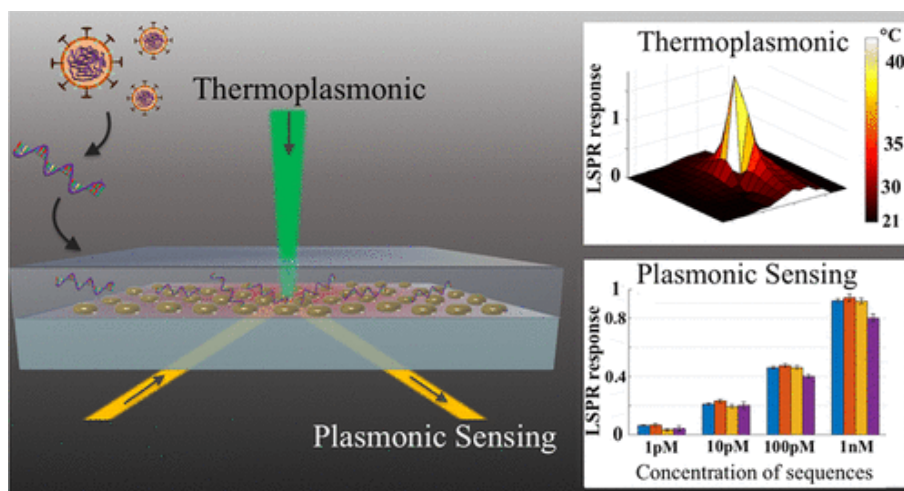


Figura 219. Esquema del principio de funcionamiento del biosensor plasmónico y la respuesta obtenida en el rango de 1-1000 pM de oligonucleótidos específicos de COVID-19

(303) Lamote, K., Janssens, E., Schillebeeckx, E., Lapperre, T. S., De Winter, B. Y., van Meerbeeck, J.P.. The Scent of COVID-19: Viral (Semi-)Volatiles as Fast Diagnostic Biomarkers? *Journal of Breath Research*. 2020, 14 (4): 042001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aba105>

(304) Chen, H., Qi, X., Ma, J., Zhang, C., Feng, H., Yao, M. Breath-Borne VOC Biomarkers for COVID-19. *MedRxiv*. 2020.06.21.20136523. <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20136523>

(305) Qui, G., Gai, Z., Tao, Y., Schmitt, J., Kullak-Ublick, G. A., Wang, J. Dual-Functional Plasmonic Photothermal Biosensors for Highly Accurate Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection. *ACS Nano*. 2020, 14 (5), 5268–77 <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02439>

Otros métodos están basados en nanopartículas de oro funcionalizadas con oligonucleótidos específicos para el gen de la proteína NC. En la Figura 22 puede apreciarse el principio de detección visual (colorimétrico) aplicado para el RNA de SARS-CoV-2 de forma rápida. Con esta metodología se evita el uso de instrumentación siendo así muy adecuada para su aplicación en zonas remotas. En 10 minutos, estas nanopartículas se aglomeran en presencia del RNA del SARS-CoV-2, precipitando de forma visible (306).

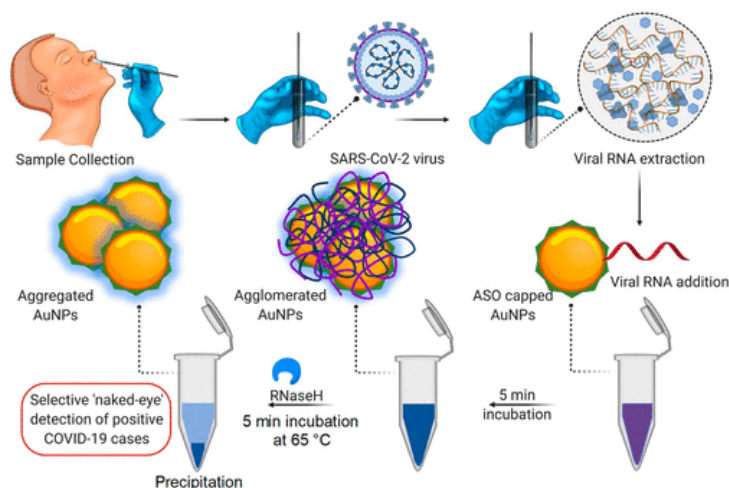


Figura 22. Representación esquemática para la detección selectiva a simple vista del RNA de SARS-CoV-2

En otro estudio reciente se desarrolló una tecnología de micro-qPCR capaz de detectar cDNA de SARS-CoV-2 integrando las etapas de amplificación y detección de ácidos nucleicos en un chip de silicio (véase Figura 23). Este chip, denominado TriSilix, integra para ello un calentador eléctrico y un sensor de temperatura para el control de la etapa de copia y amplificación de las secuencias específicas, así como un sensor electroquímico para realizar la cuantificación correspondiente. El instrumento final es portátil y de bajo consumo energético, pudiendo alimentarse con la batería de un teléfono móvil. El coste de producción del chip es muy bajo (US\$0.35). Los autores reportan la detección de cDNA de SARS-CoV-2 (1 pg) con una alta especificidad comparando al SARS-CoV (2003) (307).

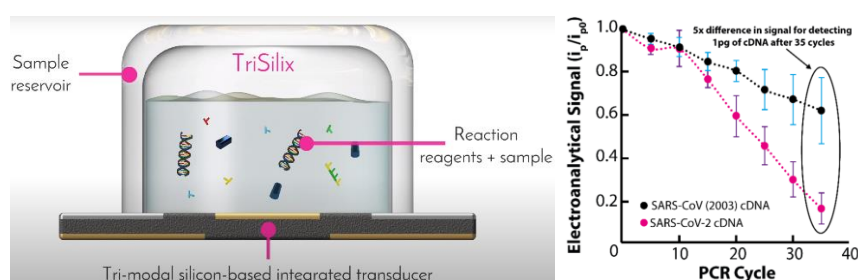


Figura 23. Diseño del chip de silicio “TriSilix” en que se puede realizar los procesos de amplificación, medición de temperatura y detección electroquímica de oligonucleótidos de COVID-19 usando azul de metileno como sonda

(306) Moitra, P., Alafeef, M., Dighe, K., Frieman, M. B., Pan, D. Selective Naked-Eye Detection of SARS-CoV-2 Mediated by N Gene Targeted Antisense Oligonucleotide Capped Plasmonic Nanoparticles. *ACS Nano*. 2020, 14 (6), 7617–27. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03822>

(307) Nunez-Bajo, E., Kasimatis, M., Cotur, Y. et al. Ultra-Low-Cost Integrated Silicon-Based Transducer for On-Site, Genetic Detection of Pathogens. *BioRxiv*. 2020.03.23.002931. <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.002931>

redox. A medida que se repiten los ciclos de replicación la señal electroquímica del azul de metileno disminuye por su interacción con las cadenas de cDNA viral.

Igualmente, algunas empresas de base tecnológica están desarrollando herramientas analíticas muy interesantes como es el caso de Oxford Nanopore que propone la comercialización de un sistema de secuenciación masiva denominado LamPORE, el cual está diseñado para ser usado en laboratorios de análisis masivo o para unidades descentralizadas donde realizar ensayos rápidos de detección de secuencias específicas del RNA y con el que poder abastecer la demanda de análisis rápido (308).

Se han propuesto técnicas PCR alternativas como la denominada “reacciones aisladas espacialmente en un array complejo” (SIRCA –Spatially Isolated Reactions in a Complex Array). SIRCA permite la preparación, amplificación y detección de un número elevado de secuencias nucleotídicas empleando micropartículas superparamagnéticas en una matriz de miles de micropocillos en un volumen de 100 fL (véase Figura 24). Con esta técnica se simplifica enormemente el proceso de purificación de la muestra y se reduce el número de etapas requeridas en las técnicas PCR convencionales. Se demuestra que con SIRCA se puede realizar la cuantificación de un número elevado de hebras diana de DNA y RNA de manera paralela, consiguiendo límites de detección muy bajos y amplios intervalos lineales (309).

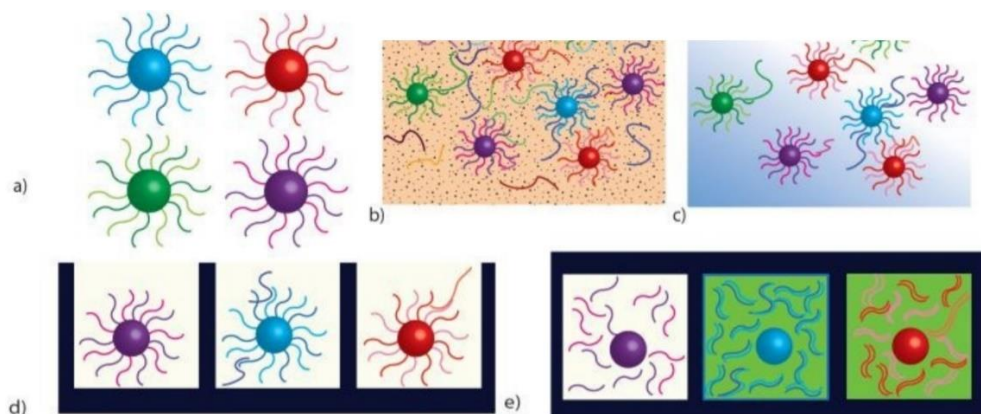


Figura 24. Representación esquemática del ensayo SIRCA. A. Se funcionalizan micropartículas magnéticas (MBs) con una combinación de un primer con un marcador fluorescente. B. La mezcla de MB se incuba con la muestra para capturar los ácidos nucleicos complementarios, C. se lavan las muestras para eliminar la matriz. D. Las MB se capturan magnéticamente en micro-pocillos que se sellan para realizar el proceso de termo ciclado. Al liberarse los primers de las MBs los amplicones son detectados por intercalación del marcador fluorescente.

Como tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos disponibles en el mercado podemos mencionar la tecnología “Id Now™” de Abbott (USA). Actualmente es el sistema de amplificación más rápido del mercado, permitiendo detectar casos positivos en hisopos en tan solo 5 minutos y 13 minutos en casos negativos. El equipo recibió la autorización de emergencia de la FDA en el pasado mes de marzo de 2020 (310).

(308) Oxford Nanopore Technologies. *LamPORE Assay*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://nanoporetech.com/covid-19/lampore>

(309) Henley, W. H., Siegfried, N. A., Ramsey, M. Spatially Isolated Reactions in a Complex Array: Using Magnetic Beads to Purify and Quantify Nucleic Acids with Digital and Quantitative Real-Time PCR in Thousands of Parallel Microwells. *Lab on a Chip*. 2020, 20 (10), 1771–79. <https://doi.org/10.1039/d0lc00069h>

(310) Abbott Newsroom. *Detect COVID-19 in as Little as 5 Minutes*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.abbott.com/corpnnewsroom/product-and-innovation/detect-covid-19-in-as-little-as-5-minutes.html>

Una de las innovaciones más relevantes en el ámbito de los dispositivos point-of-care (PoC), ha sido desarrollado por la empresa israelí NanoScent (véase Figura 25). La empresa ha adaptado una tecnología nanosensora para la detección de patrones de compuestos orgánicos volátiles (VOCs) asociados a pacientes positivos COVID-19. La toma de muestra requiere una única expiración nasal en una bolsa donde se almacena. Luego la muestra se analiza en el dispositivo, y los resultados se encuentran disponibles en un lapso de 30 segundos. La sensibilidad del dispositivo es del 85%. La tecnología se basa en nanosensores quimiorresistivos, los cuales están compuestos por un compósito de nanopartículas metálicas recubiertos por ligandos orgánicos que son sensibles a determinados compuestos orgánicos simples. En el caso particular del SARS-CoV-2, el patrón de VOCs se ha estudiado en la expiración de pacientes positivos COVID comparado al de personas sanas (311).



Figura 25. La toma de muestra se realiza a través de la expiración en la bolsa por una de las vías nasales. Luego la bolsa se conecta al dispositivo sensor y se realiza el análisis de VOCs presentes en la muestra para reportar los resultados en un dispositivo móvil.

Se ha reportado un biosensor fabricado recubriendo las láminas de grafeno de un transistor de efecto de campo (FET) con un anticuerpo específico contra la proteína espiga del SARS-CoV-2 (véase Figura 26). El biosensor se validó usando antígenos, virus cultivados y muestras de hisopos nasofaríngeos de pacientes con COVID-19. El dispositivo FET pudo detectar la proteína espiga del SARS-CoV-2 a concentraciones de 1 fg.mL^{-1} en PBS y 100 fg.mL^{-1} en medio de transporte clínico con un tiempo de lectura de muestra de alrededor de 2 minutos. Además, detectó con éxito el SARS-CoV-2 en medio de cultivo con un límite de detección de $1.6 \times 10^1 \text{ pfu.mL}^{-1}$ y en muestras clínicas con un límite de detección de $2.42 \times 10^2 \text{ copias.mL}^{-1}$. Dicha tecnología presenta un potencial enorme para el desarrollo de dispositivos portátiles PoC y otras ventajas debido a su capacidad de miniaturización, bajo costo de transducción, límite de detección y bajo tiempo de respuesta (312).

(311) . PATENTSCOPE. WO2020016876 SENSING ELEMENT FOR CHEMIRESTOR SENSOR AND METHOD OF MAKING SAME. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2020016876&tab=PCTDESCRIPTION>

(312) Seo, G., Lee, G., Kim, M. J. et al. Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor. *ACS Nano*. 2020, 14 (4), 5135–42. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02823>

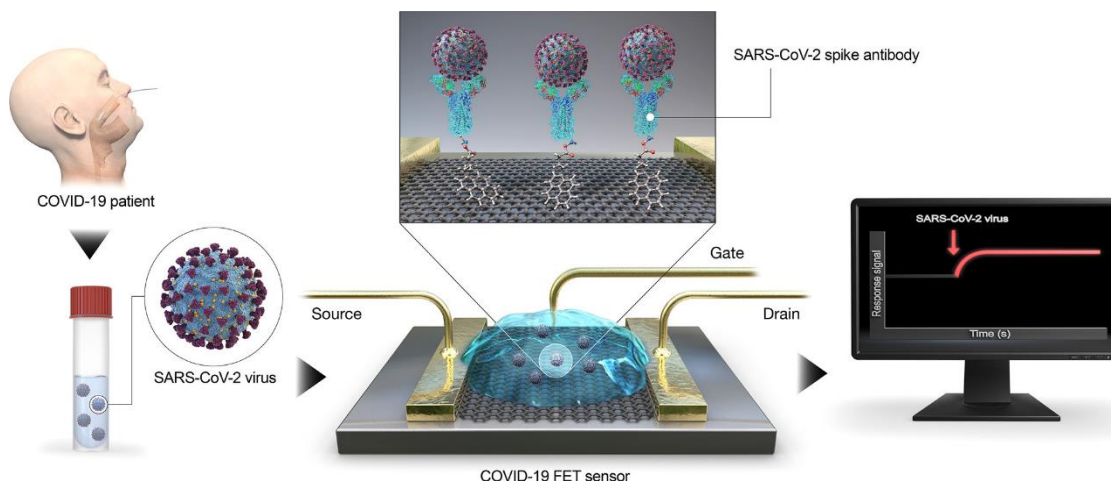


Figura 26. Diagrama esquemático del procedimiento de operación del sensor COVID-19 FET. Se selecciona el grafeno como material de detección, y el anticuerpo de pico del SARS-CoV-2 se conjuga en la lámina de grafeno.

Otros desarrollos novedosos utilizan células modificadas como elementos de reconocimiento molecular. Se modificaron genéticamente células de mamífero para expresar el anticuerpo S1 humano (véase Figura 27). El biosensor con detección potenciométrica es capaz de detectar la interacción de la proteína espiga S1 del SARS-CoV-2 presente en una muestra con los propios anticuerpos de la superficie celular. La unión de la proteína S1 a los anticuerpos de la membrana plasmática da como resultado un cambio selectivo y considerable en las propiedades bioeléctricas celulares medidas como un cambio de potencial expresado en voltios. El biosensor proporcionó resultados de manera ultrarrápida (3 min), con un límite de detección de $1 \text{ fg} \cdot \text{mL}^{-1}$ y un rango de respuesta semilineal entre $10 \text{ fg} \cdot \text{mL}^{-1}$ y $1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. Además, no se observó reactividad cruzada contra la proteína nucleocápside del SARS-CoV-2. El biosensor se configuró como una plataforma lista para usar, que incluye un dispositivo de lectura portátil operado a través de un teléfono inteligente o tableta (313).

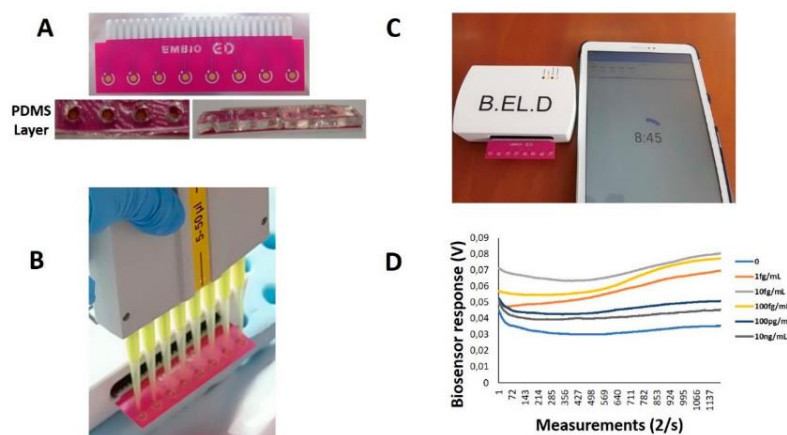


Figura 27. A. Set up experimental del biosensor potenciométrico con 8 canales de medida usando electrodos de oro serigraviados y reservorios para la siembra de células modificadas y la muestra clínica. **B.** Aplicación de las

(313) Mavrikou, S., Moschopoulou, G., Tsekouras, V., Kintzios, S. Development of a Portable, Ultra-Rapid and Ultra-Sensitive Cell-Based Biosensor for the Direct Detection of the SARS-COV-2 S1 Spike Protein Antigen. *Sensors. MDPI.* 2020, 20 (11). <https://doi.org/10.3390/s20113121>

muestras y transmisión de resultados a una plataforma basada en un teléfono inteligente (C.). D. Los resultados se expresan en voltios en un periodo de 3 a 10 minutos.

Otra plataforma biosensora también basada en un modo de transducción electroquímica es la “eCovSens”, la cual permite la detección en muestras de saliva dopadas con proteína de espiga nCovid-19 (nCovid-19Ag). El sistema utiliza un electrodo de óxido de estaño dopado con flúor (FTO) y nanopartículas de oro (AuNP) funcionalizadas con un anticuerpo monoclonal para la proteína espiga (véase Figura 28). El dispositivo desarrollado puede detectar con éxito nCovid-19Ag con un límite de detección de 10 fM en un tampón estándar y 90 fM en muestras de saliva dopadas. El dispositivo portátil eCovSens propuesto se puede utilizar como herramienta de diagnóstico para la detección rápida (10-30 s) de trazas nCovid-19Ag directamente en la saliva del paciente de manera no invasiva (314).

Empleando un formato de inmunoensayo de flujo lateral con una configuración similar a los tests serológicos comerciales, se ha desarrollado un dispositivo para la detección rápida y sensible de IgG en suero, basado en empleo de una fosfoproteína recombinante de la nucleocápside del virus SARS-CoV-2 como elemento de reconocimiento y una inmunoglobulina de ratón anti-inmunoglobulina humana marcada con nanopartículas de un quelato de europio autoensambladas (LNPs) fluorescentes, como elemento de detección. Para realizar el ensayo se requiere 100 μ L de muestra y el tiempo de análisis es de alrededor de 10 min. El ensayo es cuantitativo, para lo cual se realiza la lectura del mismo en un lector fluorescente portátil excitando las LNPs a 365 nm y midiendo su emisión a 615 nm. El dispositivo se probó mediante el análisis de un número de muestras representativo observando que los resultados de validación cumplen los requerimientos necesarios de utilización de este dispositivo como herramienta de diagnóstico clínica (315).

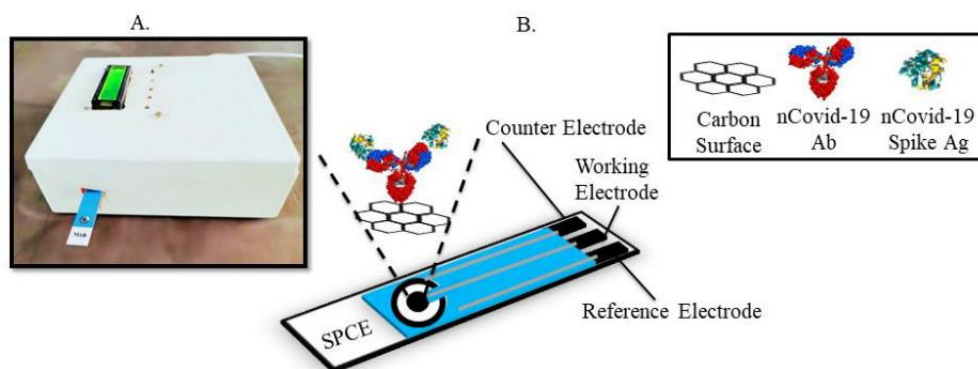


Figura 28. A. Diseño de la plataforma de biosensado eCovSens. **B.** Esquema de funcionalización de los electrodos serigrafados con los anticuerpos monoclonales, seguido de la adición de la muestra que contiene el antígeno de

(314) Mahari, S., Roberts, A., Shahdeo, D., Gandhi, S. ECovSens-Ultrasensitive Novel In-House Built Printed Circuit Board Based Electrochemical Device for Rapid Detection of NCovid-19. *BioRxiv*. 2020, 1–20 <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059204>

(315) Chen, Z., Zhang, Z., Zhai, X. et al. Rapid and Sensitive Detection of Anti-SARS-CoV-2 IgG, Using Lanthanide-Doped Nanoparticles-Based Lateral Flow Immunoassay. *Analytical Chemistry*. 2020, 92 (10), 7226–31 <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00784>

nCOVID-19. La interacción antígeno-anticuerpo es medida, amplificada y reportada como un cambio de potencial en la pantalla de la plataforma o mediante la conexión a un móvil inteligente.

En varios artículos de revisión publicados recientemente se recogen tecnologías de diagnóstico con potencial para solucionar las carencias que las actuales plataformas muestran. Entre dichas plataformas se incluyen diferentes arquitecturas de biosensores que emplean modos de transducción ópticos y electroquímicos así como elementos de reconocimiento alternativos como aptámeros e integran materiales alternativos como el papel (316). En otro documento se prevé que los biosensores basados en electroluminiscencia o en espectroscopía Raman pueden jugar un papel muy relevante a corto plazo (317).

Otro artículo de revisión se centra las innovaciones tecnológicas para poder detectar de manera rápida el llamado síndrome hiper-inflamatorio o “tormenta de citoquinas”, el cual requiere medir el nivel de ciertas citoquinas en el punto de atención al paciente (point-of-care o PoC) con el fin de poder entender mejor este síndrome y tratarlo de la manera más efectiva posible. Se incluyen diferentes arquitecturas de biosensores los cuales pueden tener un efecto claro en la manera de implementar terapias inmunomoduladoras adecuadas para intentar minimizar los efectos devastadores que este síndrome produce. Además, los biosensores pueden ayudar a detectar complicaciones asociadas como infecciones producidas durante el tratamiento de la enfermedad que podrían dar lugar a una sepsis en el paciente. Se mencionan las características ideales que un biosensor debe presentar, describiendo prototipos de biosensores publicados recientemente. En este sentido, la detección multiplexada, los tests de flujo lateral, biosensores acoplados a dispositivos móviles o vestibles (wearables) jugarán un papel fundamental en este campo (318).

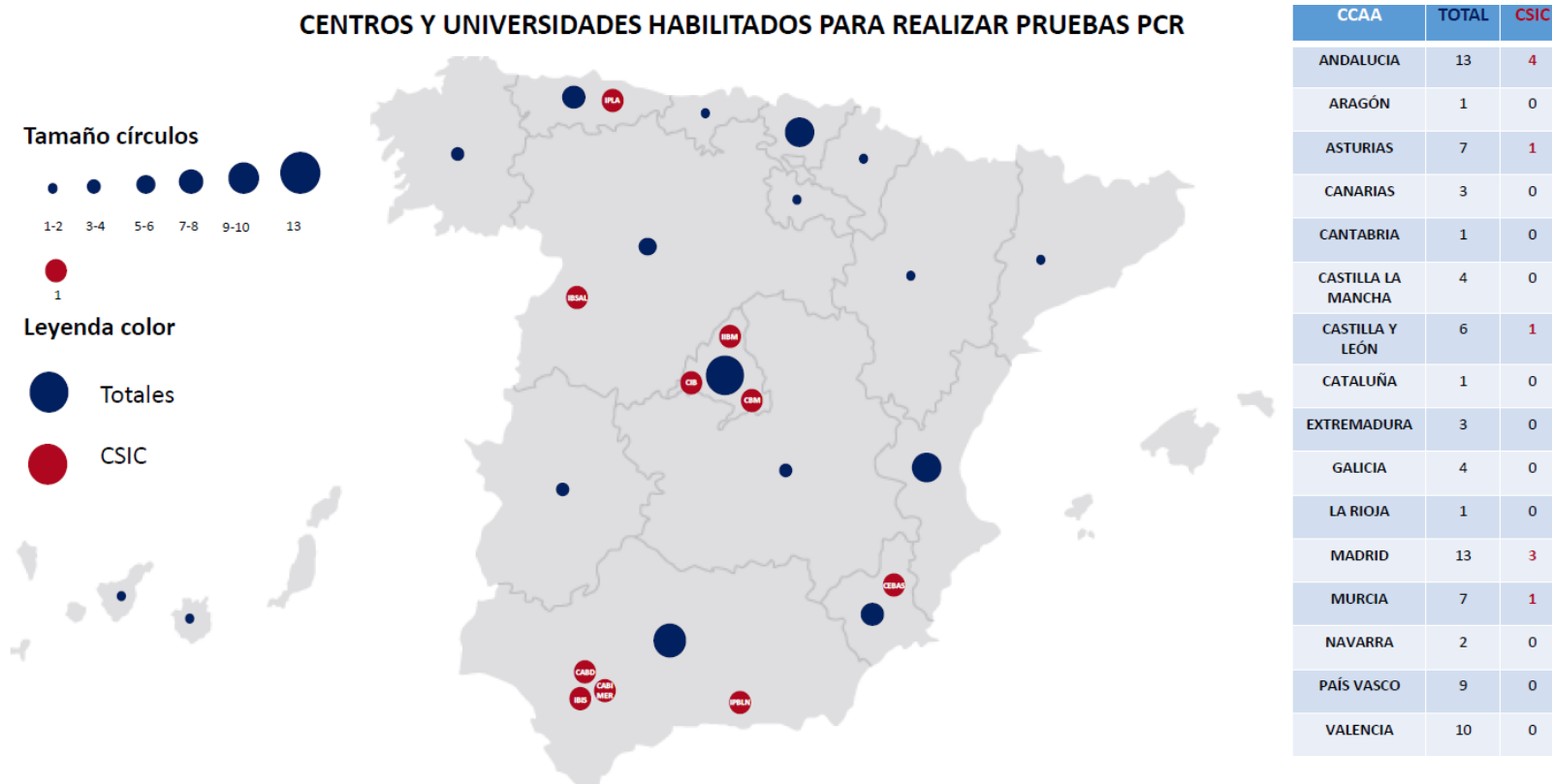
(316) Kumar, R., Nagpal, S., Kaushik, S., Mendiratta, S. COVID-19 diagnostic approaches: different roads to the same destination. *Virus Dis.* 2020, (31), 97-105. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00599-7>

(317) Cui, F., Zhou, H. S. Diagnostic methods and potential portable biosensors for coronavirus disease 2019. *Biosensors and Bioelectronics.* 2020, 165 (1): 112349. doi: 10.1016/j.bios.2020.112349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266610/>

(318) Russell, S. M., Alba-Patiño, A., Barón, E., Borges, M., Gonzalez-Freire, M., de la Rica, R. Biosensors for Managing the COVID-19 Cytokine Storm: Challenges Ahead. *ACS Publications.* 2020, 5 (6), 1506-1513. <https://doi.org/10.1021/acssensors.0c00979>

3.4.6. Mapa de centros certificados para el diagnóstico y protocolos

Tomado de Ministerio de Ciencia e Innovación, acceso 14/07/2020 ³¹⁹



(319) Ministerio de Ciencia e Innovación. Centros y universidades habilitados para realizar pruebas PCR. [Internet]. 2020 [acceso 14 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ciencia.gob.es/portal/site/MICINN/menuitem.8ce192e94ba842bea3bc811001432ea0/?vgnextoid=ddca98d6b1b72710VgnVCM1000001d04140aRCRD&vgnextchannel=572c8640bf1f0710VgnVCM1000001d04140aRCRD>

3.5. PROYECTOS EN LA TEMÁTICA DIAGNÓSTICO QUE SE DESARROLLAN EN EL CSIC

DETECCIÓN DEL VIRUS-ARN VIRAL-ANTÍGENOS	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1,2] Diseño de balizas moleculares para la identificación rápida y eficaz de especies de ARN de SARS-CoV-2 en muestras de pacientes de COVID-19	Mario Fernández Fraga/ Juan Ramón Tejedor (CINN)	Test fluorimétrico para detección directa de RNA mensajero de SARS-CoV-2, automatizado, rápido, preciso y de bajo coste.
	[1] Ultrasensitive detection of COVID 19 N protein by means of a high throughput optoplasmonic technology for the rapid screening of patients	Javier Tamayo (IMN-CNM)	Test de detección de SARS-CoV-2, económico, fácil de usar, rápido (menos de 5 horas), muy sensible, muy específico, a partir de gota de sangre y/o muestra nasofaríngea.
	[2,9] SARS-COV-2 diagnosis by phi29 polymerase amplification	Luis Blanco, Miguel Vega (CBMSO) Felipe Cortés (CNIO)	Basado en la enzima ADN polimerasa de phi29 (phi29pol), se desarrolla un dispositivo portátil, similar a un test de embarazo, que permita diagnosticar la enfermedad de forma sencilla, rápida y fiable.
	[4] Ensayos para la identificación de individuos seropositivos para covid-19 mediante antígenos recombinantes producidos en distintos sistemas de expresión (células de mamíferos, bacterias y células de insectos)	Francisco Rodríguez, Hugh Reyburn, Jose M. Casanovas, Jose Miguel Rodríguez, Mar Vales (CNB)	Producción de distintas proteínas del SARS-CoV-2 y su incorporación a test de diagnóstico de seropositividad. La capacidad de estos antígenos para detectar la presencia de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 en sueros de pacientes convalecientes se explora para el desarrollo de pruebas diagnósticas en diferentes estadios de inmunidad en personas infectadas por SARS-CoV-2 -herramienta clave para estudios epidemiológicos-, detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes o hacer seguimiento temporal de la inmunidad de los pacientes.
	[4] Dispositivo para el diagnóstico de SARS-CoV-2 aerotransportado	Mar Vales (CNB)	Kit diagnóstico, basado en un dispositivo de soplido (parecido a las pruebas de alcoholemia o aliento), que acumule las partículas virales en una membrana.
	[1] Rapid diagnosis of COVID-19 and other viral upper respiratory tract infections through a rapid paper-based device	Arben Merkoçi (ICN2)	Lateral Flow assay (LFA) modificado mediante combinación con dispositivo electroforético para detección rápida, sencilla y simultánea de los 4 virus principales que causan infecciones respiratorias graves (SARS-CoV-2, Influenza A y B y HRSV).
	[3] COV-CRISPI / Rapid, ultraspecific, and portable SARS-CoV-2 diagnostics based on CRISPR-Cas technologies and commercial immunochromatographic assay strips	Guillermo Rodrigo (I2SYSBIO)	Biosistema de detección de secuencia de virus tipo lateral flow con lectura visual. TECNOLOGÍAS: <ul style="list-style-type: none"> • Amplificación isotérmica de RNA viral. • Detección de ácidos nucleicos por CRISPR. • Lectura de resultados por inmunocromatografía.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1][4] Kit ELISA de diagnóstico para la identificación de individuos seropositivos para SARS-CoV-2	Hugh Reyburn, Mar Valés, José María Casanovas y José Miguel Rodríguez Frade (CNB)	Test ELISA de detección y cuantificación de anticuerpos (IgM, IgG, IgA) frente a SARS-CoV-2 de muy alta fiabilidad en estudios en diferentes hospitales. Además de los kits ELISA, esta tecnología puede producirse en el formato de tiras inmunocromatográficas, una técnica similar a la que se emplea en las pruebas de embarazo, que también se conocen como test rápidos de anticuerpos porque el resultado se genera en solo 15 minutos.
MULTIPLIX DETECCIÓN VIRUS + ANTICUERPOS	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1] Point-of-care tests for the rapid detection of SARS-CoV-2 (POC4CoV)	Pilar Marco (IQAC) y César Fernández (IMB-CNM)	Test diagnósticos multiplex Point of Care (PoC) (pruebas médicas sencillas que se realizan en el lugar donde se encuentra el paciente, bien por personal clínico con formación primaria o bien por el propio paciente) de detección de virus y anticuerpos. TECNOLOGÍAS: Dispositivo multiplex electroquímico. Dispositivo óptico. Tecnologías micro-nanoelectrónicas.
	[8] Combatting COVID-19: advanced nanobiosensing platforms for poc global	Laura Lechuga (ICN2)	Plataforma de detección mediante sondas de ADN complementarias para hibridar secuencias exclusivas del ARN del SARS-CoV-2. Anticuerpos específicos para la captura del

	diagnostics and surveillance		virus completo del SARS-CoV-2. Diagnóstico rápido en tiempo real. Cuantificación de la carga viral de la muestra.
--	------------------------------	--	---

TRIAJE DE PACIENTES - SEVERIDAD-PRONÓSTICO	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1] Biomarcadores de pronóstico y mecanismos de inflamación mediante citometría de masas y multiplex	David Bernardo (IBGM, UVA)	Test para estratificación de pacientes en base a biomarcadores de pronóstico.
	[1] Desarrollo de aplicaciones de inteligencia artificial para la asistencia al diagnóstico de neumonía con radiografías de tórax	Lara Lloret (IFCA)	Automatización de asistencia en diagnóstico radiológico para triaje de pacientes.
	[2] Screening radiográfico, de inspección de tórax en pacientes con COVID19	Francisco Albiol (IFIC)	Inteligencia artificial aplicada al procesado de imágenes médicas radiológicas para triaje de pacientes.
	[4] Inmunidad celular frente al SARS-CoV-2	Isabel Mérida (CNB)	Identificación de marcadores de severidad de la infección por evasión de la respuesta inmune, para estratificación de los pacientes anticipándose al desarrollo de la enfermedad e identificación de poblaciones de riesgo. Plataformas celulares para screening de inhibidores farmacológicos y anticuerpos de la entrada del virus.
	[5] ULTRACOV: el primer ecógrafo 100% español orientado a la detección temprana y el seguimiento de la enfermedad COVID-19	Jorge Camacho y Tomás Gómez (ITEFI)	Desarrollo de un ecógrafo orientado a la detección temprana y el seguimiento de la enfermedad COVID-19, concebido especialmente para situaciones de pandemia y elevada presión asistencial.
DISPOSITIVOS TOMA DE MUESTRA	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1] Desarrollo y fabricación de hisopos por impresión 3D para la elaboración de kits de extracción de muestras COVID19: validación hospitalaria de su uso	Juan Rodríguez Hernandez (ICTP)	Fabricación aditiva (impresión 3D) de dispositivos de toma de muestra basados en el material de espirometría (boquilla y filtro) para mejora del diagnóstico de asintomáticos.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse

4. ACTUACIONES EN TRATAMIENTO Y VACUNAS

Autoras: Dolores González Pacanowska y Victoria Moreno

4.1. TRATAMIENTO: EL ESFUERZO DESDE LA INVESTIGACIÓN PARA CURAR LA COVID-19

4.1.1. Consideraciones generales y perspectivas

El descubrimiento y la implementación de nuevas terapias frente al COVID-19 está suponiendo una carrera a contrarreloj para afrontar esta situación de emergencia. Al inicio de la pandemia, la información de la que se partía era escasa. Solo se disponía de las recomendaciones que venían de China y un número limitado de publicaciones indicando la actividad de unas pocas moléculas frente a β -coronavirus. A esta información se unía la existencia de fármacos en estado de desarrollo frente a virus como el ébola, el virus del Nilo, el SARS-CoV, MERS-CoV, y otras enfermedades virales emergentes. El que no se dispusiera de tratamientos aprobados para SARS-CoV y el MERS-CoV se debía al menor interés de las farmacéuticas ya que estos CoVs no tuvieron el tremendo impacto del SARS-CoV-2. Por otra parte, la necesidad urgente de agentes anti-CoV se limitó a un espacio corto de tiempo. Una vez que disminuye la necesidad, baja el interés de las compañías farmacéuticas y de la comunidad científica. El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso largo, pero en este caso la urgencia ha justificado el inicio de ensayos clínicos con una plétora de moléculas que se encontraban en distintas fases de desarrollo.

En España el Ministerio de Sanidad ha elaborado un protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que se actualiza permanentemente. Por otra parte, la AEMPS elabora un documento que se actualiza de forma constante y que complementa este protocolo y actualiza los medicamentos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para la infección por SARS-CoV-2. Así la página web (320) recoge información sobre el uso, dosis, efectos secundarios etc de los distintos fármacos en uso.

4.1.2. Reposicionamiento de fármacos

Algunos de los tratamientos disponibles o en estudio son medicamentos ya autorizados en otras indicaciones. Esto tiene evidentes ventajas para su posterior desarrollo pues muchos aspectos en relación con su toxicidad, efectos secundarios y eficacia frente a otras enfermedades ya se conocen. Para una lista detallada de fármacos que se incluyen dentro de esta categoría se incluye a continuación la tabla 1 publicada en iScience (321).

(320) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9919/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

(321) Altay, O., Mohammadi, E., Lam, S. et al. Current Status of COVID-19 Therapies and Drug Repositioning Applications. iScience. Published online 2020 Jun 20. doi: 10.1016/j.isci.2020.101303

Tabla 1. Principales características de los fármacos de reposicionamiento para COVID-19 (322)

Drug	Brand Name	Mechanism of Action	Main Indication
Antivirals			
Danoprevir	Ganovo	NS3/4A protease inhibitor	HCV
Favipiravir	Avigan	Nucleoside analog	Broad-spectrum antiviral
Lopinavir/ritonavir	Kaletra	Protease inhibitors Ritonavir is also a cytochrome P450 and P-gp inhibitor	HIV
Oseltamivir	Tamiflu	Inhibits viral neuraminidase and blocks the release of viral particles from host cells	Influenza
Remdesivir	–	Nucleotide analog inhibitor of RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)	Ebola virus
Umifenovir	Arbidol	Viral fusion inhibition with the targeted membrane	Influenza, SARS-CoV
Various well-known drugs			
Azithromycin	Zithromax, Azithrocin, others	Inhibition translation of mRNA	Macrolide antibiotic
Carrimycin	–	Inhibition translation of mRNA	Macrolide antibiotic
Doxycycline	Doxylin, others	Inhibition bacterial protein synthesis	Tetracycline antibiotic
Chloroquine and hydroxychloroquine	Aralen, Plaquenil, Quineprox, others	Increase of lysosomal pH in antigen-presenting cells	Malaria, systemic lupus erythematosus
Nitazoxanide	Alinia, Nizonide, and others	Inhibition of the pyruvate: ferredoxin/ferredoxin oxidoreductase cycle	Broad-spectrum antiparasitic
Losartan Valsartan	Cozaar, others	Competitive angiotensin II receptor type 1 antagonist	Hypertension
Tetrandrine	–	Calcium channel blocker	Hypertension

(322) Properties of repurposed drugs for COVID-19 are comprehensively described elsewhere and are outlined briefly in Lythgoe M.P., Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. Trends Pharmacol. Sci. 2020;41:363–382

Drug	Brand Name	Mechanism of Action	Main Indication
Spironolactone	Aldactone, others	Potassium-sparing diuretic	Hypertension
Bromhexine	Bisolvon, others	Increasing lysosomal activity	Mucolytic
Dornase alfa	Pulmozyme	Recombinant human deoxyribonuclease I	Cystic fibrosis
Dexmedetomidine	Precedex	Selective alpha-2 adrenoceptor agonist	Sedation
Fluoxetine	Prozac, others	Selective serotonin reuptake inhibitor	Antidepressant

Immunosuppressors

Ruxolitinib	Jakafi, Jakavi	JAK inhibition	Rheumatoid arthritis
Tocilizumab	Actemra, RoActemra	Interleukin-6 receptor antagonist	Rheumatoid arthritis
Eculizumab	Soliris	Monoclonal antibody against C5	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypical hemolytic uremic syndrome, neuromyelitis optica
Methylprednisolone	Medrol, Meprolone, others	Inhibition of proinflammatory cytokine production	Inflammation, immune system disorders
Dexamethasone	Dexasone, Decadron, others	Inhibition of proinflammatory cytokine production	Inflammation, immune system disorders
Budesonide	Pulmicort, others	Inhibition of proinflammatory cytokine production	Asthma

Immunomodulators

Camostat	Foipan	Inhibition of the transmembrane protease, serine 2 enzyme	Chronic pancreatitis
Interferons (IFN)	IFN alfa-1b (Pegasys), IFN alfa-2b (Intron-A), IFN beta-1a (Avonex, Rebif), IFN beta-1b (Betaseron, Extavia)	Initiation of JAK-STAT signaling cascades	HBV, HCV, various autoimmune disorders, and cancers
Sargramostim	Leukine	Recombinant granulocyte macrophage colony-stimulating factor	Non-Hodgkin lymphoma, acute lymphocytic leukemia

Drug	Brand Name	Mechanism of Action	Main Indication
Lenalidomide	Revlimid	Induces tumor cell apoptosis	Multiple myeloma

P-gp, P-glycoprotein; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

4.1.3. Ensayos clínicos

Aunque el número varía día a día, se han registrado más de 1.100 estudios de intervención en ClinicalTrials.gov (323) relacionados con COVID-19. En particular, los ensayos clínicos en curso auspiciados por la OMS incluidos en “Solidarity” analizan diferentes opciones de tratamiento: el remdesivir, el tratamiento dual con lopinavir/ritonavir, el tratamiento dual con lopinavir/ritonavir con interferón beta 1-alfa y la cloroquina o hidroxiclороquina. Se ha confirmado que más de 100 países han contribuido a esta investigación. Para una tabla que resume los ensayos clínicos en curso a 9 de Junio de 2020 ver iScience (321).

Recientemente, el 4 de julio de 2020, la OMS ha aceptado la recomendación del Comité Directivo Internacional del Ensayo de Solidaridad de interrumpir los brazos de hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir del ensayo (324).

El Comité formuló la recomendación a la luz de las pruebas relativas a la hidroxiclороquina y al lopinavir/ritonavir, los resultados provisionales del ensayo de Solidarity, y de un examen de las pruebas de todos los ensayos presentados en la Cumbre de la OMS sobre la investigación e innovación en relación con COVID-19 celebrada los días 1 y 2 de julio. Los resultados provisionales de los ensayos muestran que la hidroxiclороquina y el lopinavir/ritonavir producen poca o ninguna reducción de la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en comparación con el estándar de atención. Los investigadores de los ensayos de solidaridad han interrumpido los ensayos con efecto inmediato.

Esta decisión se aplica únicamente a la realización del ensayo de “Solidarity” en pacientes hospitalizados y no afecta a la posible evaluación en otros estudios de la hidroxiclороquina o el lopinavir/ritonavir en pacientes no hospitalizados o como profilaxis previa o posterior a la exposición para COVID-19. Los resultados provisionales de Solidarity se están preparando para su publicación (descargado el 6 de Julio de 2020).

4.1.4. Desarrollo de nuevos fármacos

El desarrollo de nuevos y eficaces antivirales de amplio espectro contra el actual SARS-CoV-2 y los futuros brotes de coronavirus patógenos es una prioridad urgente. Es imperativo que múltiples medicamentos estén disponibles para hacer frente a esta pandemia. Por otra parte, dentro de una perspectiva a largo plazo, el descubrimiento de nuevos antivirales se erige como una necesidad urgente a nivel mundial pues la pandemia del COVID-19 ha puesto de manifiesto

(323) NIH. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

(324) World Health Organization. WHO. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

que será necesario disponer de múltiples medicamentos y estrategias para combatir las cada vez más frecuentes epidemias causadas por virus que están azotando a la humanidad.

Para el SARS-CoV-2, el proceso de descubrimiento se está abordando desde distintos puntos de vista: el diseño racional basado en el conocimiento de la estructura-función de diana terapéuticas validadas, el cribado fenotípico, el cribado virtual, y la interpretación y aplicación de la evidencia clínica.

Para revisiones sobre nuevos compuestos anti-SARS-CoV-2 en desarrollo reciente ver Ghosh, A.K. et al (325) y de forma más exhaustiva Sohag, A.A.M. et al (326).

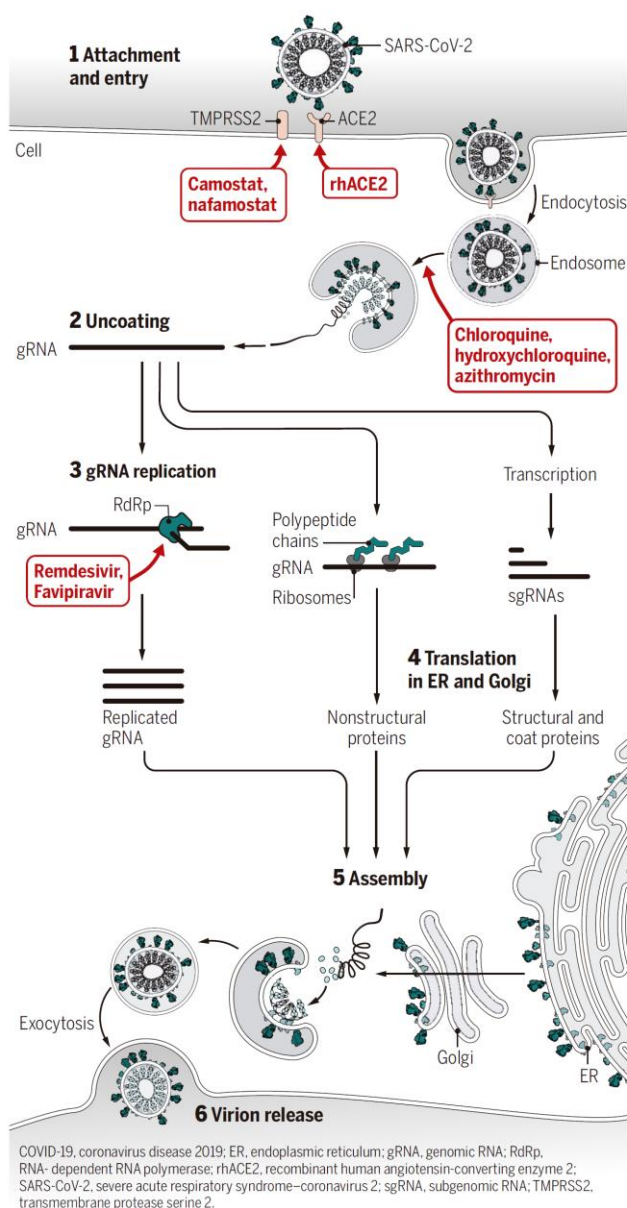
(325) Ghosh, A.K., Brindisi, M., Shahabi, D., Chapman, M.E., Mesecar, A.D. Drug Development and Medicinal Chemistry Efforts toward SARS-Coronavirus and Covid-19 Therapeutics. *ChemMedChem*. 2020;15(11):907-932. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000223>

(326) Sohag, A.A.M., Hannan, M.A., Rahman, S. et al. Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV-2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: A comprehensive review [published online ahead of print, 2020 Jul 6]. *Drug Dev Res*. 2020;10.1002/ddr.21709. <https://doi.org/10.1002/ddr.21709>

4.1.4.1. Potenciales dianas terapéuticas. Una aproximación racional.

Possible targets in the coronavirus life cycle

This simplified coronavirus life cycle shows the processes and proteins that could be therapeutically targeted with existing drugs that have the potential to be repurposed for the treatment of COVID-19.



El ciclo de vida de los coronavirus (ver figura) implica una serie de pasos que son potenciales dianas terapéuticas como son la entrada endocítica de las células huésped (mediada por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2)), la replicación y transcripción del RNA (que incluye la helicasa y la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp)), la traducción y el procesamiento proteolítico de las proteínas virales (que incluye las quimotripsinas y las proteasas similares a la papaína), el ensamblaje de viriones y la liberación de nuevos virus a través de los sistemas exocíticos. Además de las proteínas codificadas por el virus, numerosos procesos de la célula huésped son esenciales para la replicación viral y la progresión de la enfermedad (327).

Así el receptor celular para el SARS-CoV-2 es ACE2. El ACE2 humano recombinante (rhACE2, o APN01) está actualmente en desarrollo como un tratamiento para el daño pulmonar agudo y la hipertensión arterial pulmonar y ha demostrado ser bien tolerado en un ensayo fase 1 en voluntarios sanos. Se ha demostrado que el rhACE2 reduce significativamente la entrada de virus

en organoides derivados de células humanas (328), presumiblemente actuando como un señuelo para la unión del virus. Esta observación ha motivado ensayos que están investigando el bloqueo de entrada viral con APN01 para pacientes con COVID-19. Para que la entrada viral tenga éxito se requiere el procesamiento proteolítico de la proteína “spike” (S) de la cubierta

(327) Guy, R. K., DiPaola, R. S., Romanelli, F., Dutch, R. E. Rapid Repurposing of Drugs for COVID-19-PubMed.gov. Published online May 8, 2020. doi: 10.1126/science.abb9332

(328) Monteil, V., Kwon, H., Prado, P. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. Cell. Published online May 14, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004

glicoproteica viral, que puede ser llevado a cabo por TMPRSS2 (329). El inhibidor de TMPRSS2 El camostato (330) está aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis crónica y el postoperatorio reflujo gástrico y generalmente es bien tolerado. Tanto el camostato como el agente relacionado nafamostato bloquean la replicación de SARS-CoV-2 en células humanas que expresan TMPRSS2. Se ha demostrado que el camostato bloquea la infección por SARS-CoV-2 en un modelo de ratón. Por otra parte, los coronavirus utilizan la ruta endolisosómica para entrar en la célula. La cloroquina y la hidroxicloroquina son medicamentos antipalúdicos que afectan a función endosómica y bloquean el autofagosoma. Ambos fármacos inhiben la replicación del SARS-CoV-2 en modelos celulares (331).

Finalmente, la polimerasa RNA dependiente (RdR) lleva a cabo la replicación y la transcripción del virus, lo que la convierte en una clara diana para bloquear el ciclo de vida viral. Tanto el remdesivir como el favipiravir se incluyen en el grupo de inhibidores que actúan a este nivel.

4.1.4.2. Actuaciones a nivel del sistema inmune

Otro conjunto de fármacos va destinado a actuar a nivel de sistema inmune. Así, se encuentran en investigación estrategias destinadas a inhibir la tormenta de citoquinas (332) y la respuesta inflamatoria. Iniciativas destinadas a promover la activación de células “natural killer” y de los procesos de autofagia (333) también está siendo exploradas.

4.1.4.3. El screening fenotípico y virtual y las plataformas de cribado.

El cribado de alto rendimiento permite el ensayo de un elevado número de compuestos de colecciones y quimiotecas con el fin de identificar cabezas de serie. Una vez identificado un modelo *in vitro* relevante y desarrollada una metodología de ensayo, el formato de multiplaca permite de una manera eficaz realizar estudios de inhibición *in vitro* en un espacio corto de tiempo. La elección adecuada de los modelos *in vitro* e *in vivo* para el desarrollo farmacológico es muy importante con el fin de obtener información trasladable a la clínica. Es por ello necesario establecer criterios de selección de activos y homologar modelos que tengan validez traslacional.

Previo a la pandemia el cribado fenotípico de alto rendimiento frente a coronavirus había sido limitado. En la literatura aparecen algunos estudios. Así Shen y cols desarrollaron un ensayo

(329) Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S, SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. Published online July 13, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

(330) Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S, SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. Published online July 13, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

(331) Wang, M., Cao, R., Zhang, L. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) *in Vitro*. *Cell Research*. Published online February 4, 2020. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0; Guy, R. K., DiPaola, R. S., Romanelli, F., Dutch, R. E. Rapid Repurposing of Drugs for COVID-19- *PubMed.gov*. Published online May 8, 2020. doi: 10.1126/science.abb9332

(332) Pedersen, S. F., Ho, Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of Clinical Investigation*, 130, 2202–2205. 2020. <https://doi.org/10.1172/jci137647>

(333) Yang, N., Shen, H. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1724–1731. 2020. doi:10.7150/ijbs.45498

utilizando el HCoV-OC43 fusionado a luciferasa demostrando su robustez (334) mientras que el SARS-CoV ha sido utilizado en un screening de una colección del ChemBridge Corporation de 50240 compuestos viendo el efecto citopático (335). También se habían analizado 725 compuestos de la colección clínica del NIH utilizando el coronavirus murino MHV-A59 fusionado al gen de la luciferasa (336).

En la actualidad se están desarrollando y se han desarrollado un número enorme de cribados cuantitativos de alto rendimiento para identificar agentes únicos eficaces y terapias combinadas contra el SARS-CoV-2.

Así en un estudio reciente, el perfil morfológico cuantitativo de alto contenido se combinó con una estrategia de aprendizaje automático basada en la inteligencia artificial para clasificar las características de las células tras la infección y el estrés. Este ensayo detectó múltiples mecanismos de acción antiviral, incluida la inhibición de la entrada viral y la propagación y modulación de las respuestas de las células huésped. De una biblioteca de 1.425 compuestos aprobados por la FDA y con candidatos clínicos, se identificaron 16 compuestos con efectos antivirales. En particular, se descubrió que la lactoferrina es un inhibidor eficaz de la infección por SARS-CoV-2 y que potencia la eficacia tanto del remdesivir como de la hidroxicloroquina (337).

Por otra parte, se están llevando a cabo un número elevado de cribados virtuales utilizando distintas aproximaciones. Como ejemplos citar un estudio reciente (338) donde resultados de “docking” molecular con las proteínas potenciales dianas como la furina, las proteasas similares a la papaína, la RdRp y la glicoproteína Spike demostraron que el paritaprevir, el ritonavir, el entecavir y la cloroquina unidos a los compuestos naturales ácido corosólico, baicalina y ácido glicirrónico son eficaces contra el virus.

Un estudio pionero ha sido el establecimiento del mapa de interacción de las proteínas del virus con las de la célula huésped. Así la expresión de 26 de las 29 proteínas del SARS-CoV-2 en células humanas permitió la identificación de las proteínas humanas que se asocian físicamente con cada una de las proteínas del SARS-CoV-2 identificando 332 interacciones proteína-proteína de

(334) Shen, L., Yang, Y., Ye, F. et al. Safe and Sensitive Antiviral Screening Platform Based on Recombinant Human Coronavirus OC43 Expressing the Luciferase Reporter Gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2016 60(9):5492-503. doi: 10.1128/AAC.00814-16

(335) Kao, R. Y., Tsui, W. H., Lee, T. S. Identification of novel small-molecule inhibitors of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus by chemical genetics. *Chem Biol.* 2004 Sep;11(9):1293-9. doi: 10.1016/j.chembiol.2004.07.013.

(336) Cao, J., Forrest, J. C., Zhang, X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res.* Published online November 28, 2014. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.11.010

(337) Mirabelli, C., Wotring, J. W., Zhang, C. J. et al. Morphological Cell Profiling of SARS-CoV-2 Infection Identifies Drug Repurposing Candidates for COVID-19. *BioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.05.27.117184

(338) Manikyam, H. K., Joshi, S. K. Whole Genome Analysis and Targeted Drug Discovery Using Computational Methods and High Throughput Screening Tools for Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV). *J Pharm Drug Res.* Published online March 30, 2020. Disponible en [https://www.scitcentral.com/article.php?journal=14&article=1406&article_title=Whole%20Genome%20Analysis%20and%20Targeted%20Drug%20Discovery%20Using%20Computational%20Methods%20and%20High%20Throughput%20Screening%20Tools%20for%20Emerged%20Novel%20Coronavirus%20\(2019-nCoV\)#tabs2](https://www.scitcentral.com/article.php?journal=14&article=1406&article_title=Whole%20Genome%20Analysis%20and%20Targeted%20Drug%20Discovery%20Using%20Computational%20Methods%20and%20High%20Throughput%20Screening%20Tools%20for%20Emerged%20Novel%20Coronavirus%20(2019-nCoV)#tabs2)

alta confianza. De esta manera se propusieron un total de 66 proteínas humanas potenciales dianas de fármacos lo que permitió proponer a su vez 69 compuestos con potencial anti-SARS-CoV-2 (339).

4.1.5. Fármacos disponibles y en ensayos clínicos

Como ya se ha mencionado, la página web de la AEMPS (320).

recoge los principales fármacos utilizados actualmente en terapia y que están en ensayos clínicos. A nivel internacional, destaca la información que proporciona el Instituto Milken (340) que ofrece información muy detallada y actualizada y que permite ordenar los diferentes desarrollos según categoría, fase, etc. y además incluye el enlace a las fuentes, la referencia del ensayo clínico, etc.

A continuación, se hace un repaso breve de alguno de ellos.

4.1.5.1. Antivirales

Remdesivir

El Remdesivir (RDV), un monofosforoamidato diastereomérico único que inhibe la RNA-polimerasa viral, tiene una potente actividad in vitro contra el SARS-CoV2. El medicamento fue desarrollado por Gilead Sciences como un tratamiento para la enfermedad del virus del ébola y las infecciones causadas por el virus de Marburg.

En algunos ensayos el remdesivir era superior al placebo en cuanto a la reducción del tiempo de recuperación (341). El medicamento ha recibido la autorización de uso de emergencia de la FDA en los Estados Unidos y la aprobación en el Japón para el tratamiento de pacientes graves con COVID-19.

En la actualidad el remdesivir está sometido a ensayos clínicos en diferentes partes del mundo, incluyendo cinco ensayos clínicos en España (342).

Para más información ver la página web de Gilead que describe en detalle los ensayos clínicos y la situación de desarrollo de remdesivir (343):

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

(339) Gordon, D.E., Jang, G.M., Bouhaddou, M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 583, 459–468 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

(340) Milken Institute. *COVID-19 TREATMENT AND VACCINE TRACKER*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://covid-19tracker.milkeninstitute.org/>

(341) Yin, G., Zhang, C., Jin, H. Statistical Issues and Lessons Learned from COVID-19 Clinical Trials with Lopinavir-Ritonavir and Remdesivir. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 (6) 3. Disponible en: <https://publichealth.jmir.org/2020/3/e19538/>

(342) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Registro Español de Estudios Clínicos*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>; European Union. *EU Clinical Trials Register*. [Internet]. 2020. Número EudraCT 2020-000842-32, 2020-000841-15, 2020-001366-11, 2020-001453-49 y 2020-001052-18. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000841-15/ES>

(343) GILEAD. Remdesivir Clinical Trials. [Internet] 2020. Disponible en: <https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19/remdesivir-clinical-trials>

Están en marcha numerosos ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de LPV/r para el tratamiento de SARS-CoV-2.

Aunque ha sido el tratamiento recomendado por las autoridades sanitarias chinas durante la crisis en este país, su eficacia ahora está ampliamente cuestionada. Como ya se ha mencionado, recientemente la OMS ha aceptado la recomendación del Comité Directivo Internacional del Ensayo de Solidaridad de interrumpir los ensayos con lopinavir/ritonavir.

EIDD-2801

Desarrollado por Merck & Co [Ridgeback Biotherapeutics (344)] está actualmente en fase II. Es un análogo del ribonucleósido β -d-N4-hidroxicitidina (NHC; EIDD-1931) tiene una actividad antiviral de amplio espectro contra el SARS-CoV-2, el MERS-CoV, el SARS-CoV, así como una mayor potencia contra un CoV que presenta mutaciones de resistencia al inhibidor análogo de nucleósido, remdesivir

Favipiravir (Avigan)

El Favipiravir (5-Fluoro-2-oxo-1H-pyrazine-3-carboxamide) es un terminador de cadena de la RNA polimerasa (345). Es un medicamento para la gripe comercializado como Avigan por FujiFilm Holdings Corp. en Japón.

En la actualidad, hay 17 ensayos clínicos específicos de COVID-19 que se encuentran en diversas fases de desarrollo y los investigadores esperan resultados prometedores en relación con la eliminación del virus.

4.1.5.2. Antimaláricos

Cloroquina. Hidroxicloroquina

La cloroquina y la hidroxicloroquina son medicamentos inicialmente utilizados como antimaláricos que, posteriormente, han encontrado su mayor uso en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes.

Lamentablemente varios estudios no han encontrado beneficio clínico en pacientes que recibieron estos fármacos y el tratamiento se asocia en algunos casos con una disminución de la supervivencia en pacientes y una mayor frecuencia de arritmias ventriculares. Todo ello hace necesario una precaución especial en el uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de la enfermedad y ha motivado que la OMS interrumpa los ensayos.

4.1.5.3. Inmunosupresores inhibidores de la IL-6

Tocilizumab (TCZ) (Actemra)

Tocilizumab es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citoquinas asociado al tratamiento con

(344) RIDGEBACKBIO. Ridgeback Biotherapeutics. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://ridgebackbio.com/>

(345) Shiraki, K., Daikoku, T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics* (209), May 2020, 107512. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725820300401>

CART. Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando su eficacia y seguridad para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados.

Sarilumab (Kevzara)

Sarilumab es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos. Es un anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores IL-6 tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la transmisión de señales mediadas por IL-6 lo que implica a la glicoproteína 130 transductora de señales (gp130), de distribución ubicua y al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3). En estos momentos existen ensayos clínicos en marcha en España y en la Unión Europea evaluando su eficacia.

4.1.5.4. Inmunosupresores, inhibidores de tormenta de citoquinas

Mavrilimumab, lenzilumab

Para mitigar las complicaciones de la tormenta de citoquinas, las empresas están desarrollando anticuerpos contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos humanos (human granulocyte-macrophage colony stimulating factor o GM-CSF), una citoquina responsable de la inflamación. Algunos de estos medicamentos también se están desarrollando para la artritis reumatoide.

Así en un estudio el mavrilimumab, un anticuerpo monoclonal, añadido al tratamiento estándar, mejora los resultados clínicos en pacientes con neumonía COVID-19 e hiperinflamación sistémica. El tratamiento con mavrilimumab se asoció con mejores resultados clínicos en comparación con la atención estándar. El tratamiento fue bien tolerado (346). En cualquier caso, la confirmación de la eficacia requiere un mayor número de pruebas controladas.

Ruxolitinib y Baricitinib

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad del ruxolitinib y del baricitinib para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. Son agentes inmunosupresores, inhibidores selectivos de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.

4.1.5.5 Antiinflamatorios

Dexametasona

El esteroide de bajo coste ya se utiliza ampliamente para tratar una serie de dolencias como el reumatismo, el asma y las alergias. Está entre un número de antiinflamatorios que se están estudiando para ayudar a los pacientes a hacer frente a la llamada tormenta de citoquinas.

(346) Giacomo De Luca, G., Cavalli, G., Campochiaro, C. et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020 (2), 8, E465-E473 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30170-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30170-3)

Las muertes entre los pacientes que necesitaban asistencia respiratoria fueron menores en un período de cuatro semanas cuando recibieron el medicamento dexametasona, de 60 años de antigüedad, dijeron investigadores de la Universidad de Oxford el 16 de junio. El tratamiento redujo las muertes en una tercera parte entre los pacientes que recibieron respiradores y en una quinta parte entre los que recibieron sólo oxígeno.

4.1.5.6. Anticuerpos neutralizantes

Actualmente, se están utilizando en la clínica anticuerpos policlonales de pacientes infectados por el SARS-CoV-2 recuperados para tratar la infección por SARS-CoV-2 (347).

Sin embargo, resultados recientes (348) indican que no existen diferencias en la mortalidad, la estancia en el hospital o la gravedad de la enfermedad. Se concluye que a mayoría de los pacientes con COVID-19 ya tienen títulos altos de anticuerpos neutralizantes en el momento del ingreso en el hospital. El cribado de anticuerpos y la priorización de los grupos de riesgo con aparición reciente de síntomas será clave para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento.

Convalescent plasma (TAK-888)

Takeda (Takeda Pharmaceutical Co.) está explorando si el plasma sanguíneo de los pacientes de Covid-19 recuperados, que puede contener anticuerpos que combaten la infección, puede utilizarse contra la enfermedad. Tratamientos similares han demostrado ser prometedores para tratar otras infecciones graves.

SARS-CoV-2 nAbs

Se ha descrito recientemente un anticuerpo monoclonal humano que neutraliza el SARS-CoV-2 (349). 47D11 une un epítipo conservado explicando su capacidad para neutralizar de manera cruzada el SARS-CoV y el SARS-CoV-2. Por otra parte, en otro estudio realizado recientemente en ratones BALB/c que expresan el receptor hACE2 y que fueron infectados productivamente con SARS-CoV-2, la transferencia pasiva de un anticuerpo monoclonal neutralizante redujo la carga viral en el pulmón y mitigó la inflamación y la pérdida de peso. El desarrollo de un modelo de ratón accesible de la infección y patogénesis del SARS-CoV-2 supone un paso muy importante para avanzar en el ensayo de terapias y vacunas (350).

(347) Palca, J. "FDA Expedites Treatment Of Seriously Ill COVID-19 Patients With Experimental Plasma". NPR.org 24 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2020/03/24/820939536/fda-expedites-treatment-of-seriously-ill-covid-19-patients-with-experimental-pla>.; Instituto de Salud Carlos III. ISCIII. "Primeros ensayos financiados por el Fondo COVID-19 del ISCIII: terapia precoz en combinación y plasma de pacientes recuperados". Red de Salud Materno Infantil del Desarrollo, 27 de marzo de 2020. Disponible en: <http://www.redsamid.net/es/noticias-eventos/otras-noticias/primeros-ensayos-financiados-fondo-covid-13697.html>

(348) Gharbharan, A., Jordans, C. C., GeurtsvanKessel, C. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MEDRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>

(349) Wang, C., Li, W., Drabek, D. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 11, 2251 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>

(350) Hassan, A. O., Case, J. B., Winkler, E. S. A SARS-CoV-2 Infection Model in Mice Demonstrates Protection by Neutralizing Antibodies. *Cell*. 2020 S0092-8674(20)30742-X. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.011

4.1.6. Efectos adversos en pacientes tratados

Nuevamente en la página web de la AEMPS existe una amplia gama de información de reacciones adversas en pacientes con COVID-19 tratados con los fármacos objeto de seguimiento. La página web indica lo siguiente con respecto a España (351):

“Hasta el 28 de junio de 2020 se han registrado en FEDRA un total de 305 casos de sospechas de reacciones adversas. De los 305 casos, 274 (90%) han sido notificados directamente a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y el 10% restante a través de la industria farmacéutica. La mayoría han sido comunicados por profesionales sanitarios (299 casos, 98%) y 36 casos (12%) proceden de estudios. De los 305 casos, 136 proceden de un hospital con un sistema de farmacovigilancia activa que revisa resultados analíticos para detectar posibles reacciones adversas, lo que explica que algunas reacciones adversas estén sobrerrepresentadas como ocurre en los trastornos hepáticos. La mayoría de los pacientes eran adultos (59%) o mayores de 65 años (37%). El 70% de los casos corresponden a varones.

Generalmente los pacientes con COVID-19 reciben combinaciones de varios medicamentos y se pueden considerar sospechosos de haber producido la reacción adversa a todos ellos, sólo a algunos o incluso a otros medicamentos que el paciente estuviera tomando. En algunas ocasiones las reacciones adversas se producen debido a la interacción de varios medicamentos que el paciente está recibiendo; por ejemplo, la administración de lopinavir/ritonavir inhibe la isoforma CYP3A del citocromo P450, por lo que no debería administrarse junto con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas se asocie con reacciones adversas graves.

De los casos notificados, hidroxiclороquina aparece registrado como medicamento sospechoso en 234 casos, lopinavir/ritonavir en 129, tocilizumab en 74, interferón beta 1B en 12, remdesivir en 11, cloroquina en 5, anakinra en 3 y baricitinib en 1 caso. No se han recibido notificaciones con interferón alfa 2B, ruxolitinib, sarilumab ni siltuximab. Cabe esperar que los fármacos que más se administran sean los más notificados por lo que un mayor número de casos notificados no es indicativo de mayor riesgo.

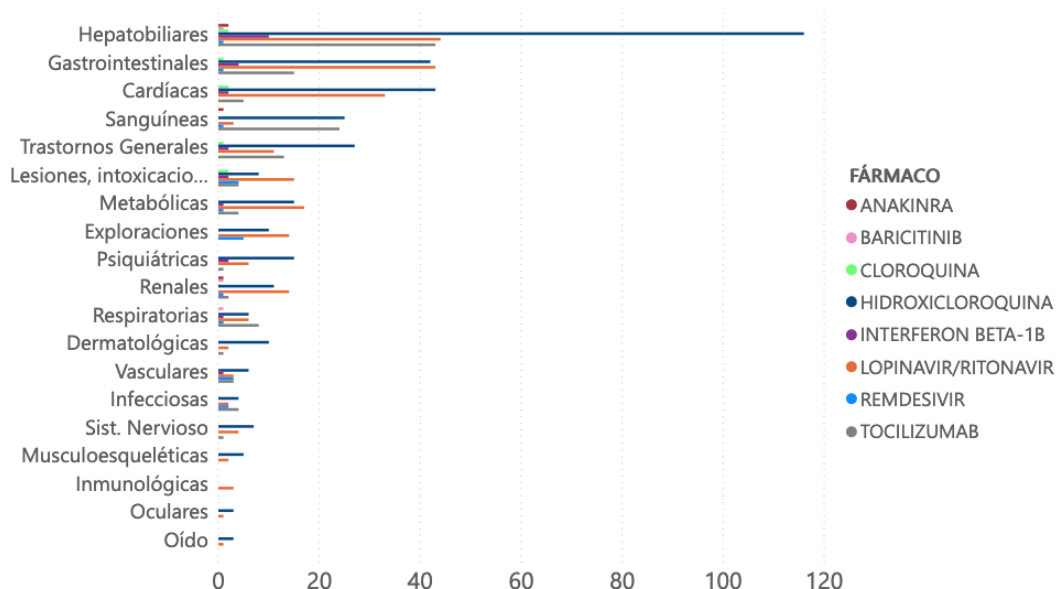
La tabla 1 muestra la distribución de los casos para los medicamentos en seguimiento en los que constaba COVID-19 como indicación terapéutica, incluyendo sus combinaciones más frecuentes. Además de estos medicamentos en seguimiento, esta tabla incluye la azitromicina dado que se ha empleado frecuentemente junto con la hidroxiclороquina. Cabe destacar que también otros fármacos que tomaba el paciente se han considerado en algunos casos sospechosos de haber producido la reacción; estos no se incluyen en la tabla y los más frecuentes han sido ceftriaxona (76 casos), enoxaparina (20 casos), levofloxacino (11 casos) y paracetamol (8 casos).

Tabla 1: Fármacos sospechosos utilizados en COVID-19

(351) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

Fármacos sospechosos utilizados en COVID-19	Casos Notificados
Hidroxicloroquina	48
Hidroxicloroquina + Azitromicina	45
Hidroxicloroquina + Azitromicina + Lopinavir/ritonavir	42
Hidroxicloroquina + Lopinavir/ritonavir	39
Hidroxicloroquina + Azitromicina + Tocilizumab	31
Lopinavir/Ritonavir	28
Tocilizumab	20
Hidroxicloroquina + Tocilizumab	15
Remdesivir	10
Hidroxicloroquina + Azitromicina + Lopinavir/ritonavir + Tocilizumab	4
Hidroxicloroquina + Azitromicina + Lopinavir/ritonavir + Interferon beta 1B	3
Otras combinaciones	20
TOTAL	305

De los 305 casos registrados en este periodo, 278 son graves* (90%), ya que la notificación de los mismos es prioritaria frente a los casos menos graves. En la figura 1 se muestra la distribución de todas las sospechas de reacciones adversas agrupadas por órgano o sistema incluidas en las notificaciones para cada uno de los fármacos en seguimiento cuando se han utilizado para el tratamiento de la COVID-19. Hay que tener en cuenta que una notificación puede incluir más de una sospecha de reacción adversa” (información actualizada el 6 de Julio).



4.1.7. La estrategia CSIC

El CSIC dentro de la Plataforma de Salud Global está haciendo un esfuerzo enorme por poner sus conocimientos y capacidades al servicio del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas

frente al SARS-CoV-2. Grupos que trabajan en química médica, estructura y función de proteínas, biología celular, inmunología, envejecimiento, inteligencia artificial, diseño virtual, nuevos materiales, ciencias sociales etc. han puesto en marcha proyectos colaborativos que permiten abordar desde distintas perspectivas el control y la prevención de la enfermedad. En el campo de la terapéutica, los principales proyectos en marcha son los siguientes.

4.2. PROYECTOS EN LA TEMÁTICA TRATAMIENTO QUE SE DESARROLLAN EN EL CSIC

REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1] Target-and ligand-based drug repurposing to control SARS-CoV-2 pandemic (CoV2Drugs)	Carmen Gil (CIB)	Identificación de fármacos de reposicionamiento para tratamiento infección por SARS-CoV-2 con los que se pueda iniciar de inmediato ensayo clínico fase II/III.
	[1] Repurposing MAPK inhibitors for the treatment of COVID-19	Piero Crespo (IBBTEC)	Reposicionamiento de inhibidores MAPK, fármacos ya aprobados por la FDA y EMA, para su uso como tratamiento en pacientes COVID19, previniendo la propagación viral y la respuesta inflamatoria fruto de la infección.
	[2] Terapias a corto y medio plazo para el tratamiento del COVID-19: senolíticos y desarrollo de vacunas	Cayetano von Kobbe (CBMSO)	Senolíticos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 (reducción de cuadro severo) y desarrollo de vacunas contra células senescentes.
	[2] Interrupción de los procesos virales de transporte a mediados por microtúbulos.	José F. Díaz Pereira (CNB)	Reposicionamiento de fármacos que actúen interrumpiendo los procesos virales de transporte (la propagación del virus en el organismo) mediados por los microtúbulos.
	[1] Warburg rewiring triggered by coronavirus infection in the host cell: strategy for drug Intervention	Eduardo Rial (CIB)	Reposicionamiento de fármacos para revertir la reprogramación metabólica de los pacientes infectados por SARS-CoV-2.
SUEROS, ANTICUERPOS E INTERVENCIONES	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	UTILIZACIÓN DE SUEROS. UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL PLASMA (SUEROS AUTOINMUNES), ANTICUERPOS E INTERVENCIONES (NANOBODIES, MONOCLONALES)		
	[1] Desarrollo ultrarrápido de anticuerpos humanos neutralizantes del SARS-CoV-2 mediante aproximaciones in silico e in vitro.	Balbino Alarcón (CBMSO)	Generación rápida de anticuerpos humanos que neutralicen el SARS2-CoV-2
	[4] Desarrollo de anticuerpos pequeños (nanobodies) frente al SARS-CoV-2	Luis Ángel Fernández, José M ^a Casasnovas, Víctor de Lorenzo (CNB)	Anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2, utilizando la tecnología de generación de anticuerpos de dominio simple con una región VH humana y un dominio VHH de camélido (nanobodies) en bacterias, partiendo de librerías de nanobodies disponibles, librerías que se están generando mediante inmunización de dromedarios con antígenos del SARS-CoV-2, colecciones de anticuerpos humanos, o mediante síntesis y mutagénesis de anticuerpos neutralizantes

	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
--	--------	--------------	------------------

DISEÑO RACIONAL BASADO EN LA INFORMACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE DIANAS TERAPÉUTICAS (I.E. PROTEASAS)		
[2] Análisis estructural de las proteínas de membrana del SARS-CoV-2 para el diseño de nuevos inhibidores del ensamblaje viral.	Marcial Vilar (IBV)	Análisis estructural de proteínas de membrana; Inhibidores del ensamblaje viral. Estudio molecular de las interacciones intramembrana de las proteínas virales estructurales.
[2] Interrupción de los procesos virales de transporte a mediados por microtúbulos.	José F. Díaz Pereira (CIB)	Reposicionamiento de fármacos que actúen interrumpiendo los procesos virales de transporte (la propagación del virus en el organismo) mediados por los microtúbulos.
[1] Relación estructura función de inhibidores de cisteína proteasas del SARS-CoV-2	Antonio Romero (CIB)	Inhibidores de las proteasas de SARS-CoV-2 (Mpro y PLpro), para reducir la infectividad del virus al actuar sobre su ciclo replicativo.
[1] Targeting coronavirus proteases for the identification of new antivirals: structure-guided, bimodal approaches	Rosario González y Marta Gutiérrez (IQM)	Nuevos antivirales inhibidores de Mpro de SARS-CoV-2, su principal proteasa. Identificación de candidatos preclínicos efectivos como fuente de nuevos antivirales.
[4] Desarrollo de una plataforma basada en biología sintética para el cribado de alto rendimiento de potenciales inhibidores de la proteasa 3CLpro de SARS-CoV2.	Juan Nogales (CNB)	Inhibidores de la proteasa 3CLpro.
COMPUESTOS QUE INTERFIEREN CON LA INTERACCIÓN PROTEÍNA SPIKE-ACE2		
[2] Decoy-ACE2: Uso de ACE2 soluble inactivado catalíticamente como medicamento anti CoVid19.	Alberto Marina, Vicente Rubio. (IBV).	Compuestos antivirales para impedir y/o combatir infección por SARS-CoV-2. Se emplearán tres enfoques paralelos: (1) Screening inmediato de bibliotecas compuestos (más de 1.400); (2) Uso de técnicas computacionales para cribar y evaluar los compuestos; (3) Desarrollo de inhibidores que bloqueen la infección por SARS-CoV-2 a nivel de la interacción proteína S-ACE2.
[1,3] Multidisciplinary approach to blocking SARS-CoV-2 entry through antivirals and Decoy-ACE2 fragments	Maria Jesus Perez (IQM); Sonsoles Martín (CIB); Ron Geller; Alberto Marina; Vicente Rubio (IBV)	
INHIBIDORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA		
[2] Utilidad clínica del análisis de la señalización de IL-6 como indicadora de la actividad de la enfermedad COVID-19. Oportunidad terapéutica con bloqueantes del trans-signaling de IL-6	Matilde Bustos (IBIS)	Bloqueantes del trans-signaling de IL-6 para el tratamiento de pacientes críticos previamente estratificados y seleccionados en función de su perfil de señalización de la citoquina IL-6.
[1] Inflammation viral determinants in the cytokine storm within COVID-19 (INFLACOVID)	María Montoya (CIB)	Generación de una plataforma de screening inicial de posibles tratamientos anti-inflamatorios de una forma rápida y eficaz e identificar dianas terapéuticas involucradas en la inflamación y/o en la muerte celular para diseñar nuevos fármacos y reposicionamiento de fármacos con actividad anti-inflamatoria.
NUEVOS ENJUAGUES ORALES Y UTILIDAD DE LOS EXISTENTES FRENTE A LA ENTRADA DEL VIRUS Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD		
[1] Desarrollo de un spray bucal basado en miméticos de sulfatos de heparano como antivirales	Julia Revuelta (IQOG)	Desarrollo de un spray bucal antiviral empleando principios activos ya aprobados para su uso en biomedicina. Diseño y obtención de nuevos compuestos con propiedades antivirales optimizadas.
[1] Utilidad de los enjuagues orales con agua oxigenada al 3% y povidona yodada en la reducción de la carga viral orofaríngea de SARS-CoV-2	Carmen Valero (HUMV-IDIVAL) Lara Lloret (IFCA)	Determinar la utilidad de los enjuagues bucales en la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2
NUEVAS TERAPIAS		

[1] Tratamiento con ANDrografólido de la respuesta inmune en la infección por CORona-virus SARS-CoV-2 (TRANCOR)	Pablo Botella (ITQ)	Tratamiento con andrografólido, compuesto de origen natural inmunomodulador con efecto inhibidor de IL6, de especial interés en pacientes con factores de riesgo para desarrollar hipercitoquinemia.
[1] New generation of Protacs for the treatment of Covid-19	Bernat Crosas (IBMB)	Desarrollo de Protacs (fármacos de nueva generación más precisos que los clásicos) dirigido contra la diana terapéutica IMPDH relevante en procesos cancerígenos y virales.
[2] Design and development of peptide inhibitors of SARS CoV2 virus entry for human use	Bruno Sainz Anding (IIB)	Desarrollo de nuevas terapias innovadoras mediante un ensayo de detección de péptidos que impidan la entrada del virus SARS-CoV-2 en nuestro organismo, y su traslación a la práctica clínica.
[1] Combinaciones de antivirales frente al SARS-CoV-2	Nuria Verdaguer (IBMB)	Nuevas combinaciones de inhibidores de nuevo diseño para bloquear la entrada del virus a la célula (bloqueo unión de la proteína S al receptor celular ACE2) y de análogos de nucleótido de probada eficacia frente a otros virus RNA y ya en ensayos clínicos frente a SARS-CoV-2.
[1] Glyconanovectors for multiple delivery of antiviral drugs	Noureddine Khair el Wahabi (IIQ)	Desarrollo de glyconanovectores como sistemas biodegradables y no tóxicos para albergar combinaciones de medicamentos antivirales (tanto fármacos de reposicionamiento como nuevos antivirales).
[1] Fibrosis pulmonar post CoVid19: marcadores y opción terapéutica con Metformina	Santiago Lamas (CBMSO)	Metformina para tratamiento fibrosis pulmonar post-COVID y determinación de biomarcadores de pronóstico de desarrollo de secuelas post-COVID-19.
[1] Validation of vimentin as a co-receptor for SARS-CoV-2 and intervention strategies	Dolores Pérez (CIB)	Fármacos que bloquean la interacción vimentina – Proteína S (spike) del SARS-CoV-2, bloqueando así la entrada del virus a la célula.
[1] Antiviral activity of immunomodulatory non-coding RNAs and cell-targeted compounds against human coronaviruses	Margarita Saiz y Francisco Sobrino (CBMSO)	Evaluación de la actividad antiviral SARS-CoV-2 de ncRNAs derivados del genoma del virus de la fiebre aftosa (FMDV). Antivirales dirigidos a componentes celulares aprobados para uso en humanos (individualmente y en combinación con Remdesivir)
[1] COVID-19: anti-infectious and anti-inflammatory action of immunomodulatory parasite molecules in a safe-to-use synthetic format.	Mar Siles (IRNASA)	Moléculas de parásitos (sintéticas y seguras) con potencial acción antiviral (impidiendo la entrada del virus a la célula) y efecto modulador de la respuesta inflamatoria, en células epiteliales.
[1] Nanopartículas inmunosupresoras con tropismo a pulmón para frenar la tormenta de citoquinas causante de la inmunopatología pulmonar y la replicación viral.	Domingo F. Barber (CNB)	Nanopartículas de óxido de hierro (NPOH)* con tropismo a pulmón que liberen inmunosupresores de citoquinas. Estudio de la interferencia de las NPOH en la reproducción de SARS-CoV-2. <i>*Las NPOH se usan normalmente en resonancia magnética y tratamiento de anemias.</i>
[8] Newcotiana + Pharma Factory	Diego Orzaez (IBMCP)	Uso de la planta del tabaco como biofactorías para la producción de biomoléculas terapéuticas
[1] Identificación de antivirales en Marchantia polymorpha	Roberto Solano (CNB)	Evaluación de extractos de Marchantia polymorpha como nuevos antivirales
[4] Uso de biología de sistemas para diseño de nuevos antivirales	Juan Nogales (CNB)	Desarrollo de una plataforma basada en biología sintética para el cribado de alto rendimiento de potenciales inhibidores de la proteasa 3CLpro de SARS-CoV2
[1] Counteracting COVID19 progression by the use of therapeutic interfering particles (TIPs)	Santiago Elena (I2SYSBIO)	Uso de las partículas interferentes defectuosas (DIP) del virus como TIP (partículas terapéuticas interferentes). Ventajas del uso de TIP en terapia antiviral:

			<p>i) TIPs son transmisibles en presencia del virus completo, se pueden propagar con él y atacar específicamente las células infectadas.</p> <p>(ii) la protección mediada por TIP es efectiva de inmediato</p> <p>(iii) los TIP no son replicativos y transcripcionalmente defectuosos en ausencia del virus completo, lo que limita los posibles efectos secundarios</p>
	[1] Control de la infección del SARS-CoV-2 mediante la modulación del metabolismo energético celular.	Francisco José Iborra (IBV)	Fármacos que actúan como moduladores del metabolismo energético celular alterado por la infección con SARS-CoV-2.
	[1] Destrucción del genoma RNA del coronavirus mediante CRISPR-Cas13d	Dolores Rodríguez y Luis Montoliu (CNB)	Uso de nueva variante de la herramienta de edición genética CRISPR y la proteína Cas13d para destrucción del genoma del SARS-CoV-2.
	[1] Modificación de la mucosa como protección frente al SARS-CoV-2	M ^a Luisa Coderch (IQAC)	Formulaciones basadas en lípidos similares a los presentes en otros tejidos queratinizados para proteger y reforzar el efecto barrera, de las mucosas frente a la infección por SARS-CoV-2
	[1] Evaluation of the therapeutic role of inhaled and systemic administration of nitric oxide (NO/NO-donors) to prevent acute COVID19 disease	Lisardo Bosca (IIB)	Terapias complementarias: administración de óxido nítrico inhalado (NO) y administración sistémica de donantes de NO para la prevención de efectos adversos de la infección por SARS-CoV-2 provocados por la activación del sistema inmune innato en el pulmón. Se pretende evitar fenómenos de neutropenia y tromboembolismo, preservando la función del sistema inmunitario adaptativo en beneficio del paciente.
	[7] Efectos de las viroporinas del virus SARS-CoV-2 sobre calcio intracelular y su posible reversión para prevenir el COVID19	Carlos Villalobos (IBGM)	Viroporinas y calcio intracelular

DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE PLATAFORMAS DE DRUG DISCOVERY	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[4] Plataforma de screening de nuevos antivirales contra el SARS-CoV-2	Pablo Gastaminza, Urtzi Garaigorta (CNB)	Plataforma para el cribado masivo (screening) de compuestos antivirales. En colaboración con otros proyectos liderados por grupos CSIC e instituciones externas, se han cribado alrededor de 4500 compuestos en sistemas de infección por coronavirus humanos, incluyendo el SARS-CoV-2, lo que ha permitido identificar tanto fármacos de reposicionamiento como compuestos experimentales con actividad antiviral, así como su mecanismo de acción.
	[1] Implantación de una plataforma de cribado de alto rendimiento para el descubrimiento de nuevos compuestos anti- SARS-CoV-2.	Dolores González Pacanowska (IPBLN)	Implementación y puesta a punto de una plataforma para la identificación de nuevos compuestos con actividad anti-coronavirus en colaboración con la Fundación MEDINA. La puesta a punto de nuevos modelos y plataformas de cribado permitirá ampliar enormemente la capacidad de análisis de nuevos compuestos anticoronavirus.
	[3] ANTICOR, High performance platform for the screening of antiviral and SARS-CoV-2 antibodies	Ron Gueller (I2SysBio)	Plataforma de alto rendimiento para el cribado de antivirales y anticuerpos contra SARS-CoV-2

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse

4.1.8. Tecnología y modelos de referencia para el desarrollo de compuestos anti-SARS-CoV-2

4.1.8.1 Modelos de estudio, in vitro, in vivo y estudios pre-clínicos (352)

Hay una variedad de etapas obligadas en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos para su uso en seres humanos para el tratamiento de COVID-19. Así tras el descubrimiento de un cabeza de serie activo in vitro, será necesario iniciar ensayos de farmacocinética y farmacodinamia y otros ensayos preclínicos in vivo en modelos animales para confirmar el mecanismo de acción y medir las dosis efectivas y la tolerabilidad. Finalmente, para su aprobación y uso se requieren estudios clínicos en pacientes para determinar la dosis adecuada y confirmar la eficacia y la seguridad. Hay que tener en cuenta que para un compuesto nuevo el proceso de desarrollo puede durar más de 15 años y tiene una tasa de fracaso del 99,9%.

La mayoría de los fracasos en el desarrollo de medicamentos se producen en los ensayos preclínicos, en los que no se puede confirmar la eficacia del medicamento in vitro en animales lo que puede deberse en parte a la utilización de un modelo primario in vitro inadecuado.

Por tanto, la elección de los modelos animales adecuados es fundamental para entender la infección viral y la patogénesis y para el desarrollo y la evaluación preclínica de un agente antiviral. Un modelo animal ideal es aquel que imita la infección viral y la enfermedad en humanos con respecto a múltiples aspectos, incluyendo la morbilidad, la carga viral, los síntomas clínicos típicos, las respuestas inmunológicas del huésped y la mortalidad. La urgente necesidad de prevenir y controlar la infección por coronavirus requiere la búsqueda de un modelo animal óptimo de SARS-CoV-2. Sobre la base de los estudios publicados, los modelos animales del SARS-CoV y el MERS-CoV incluyen gatos de civeta, camélidos, monos, ratones, hámsteres, hurones, conejos y otros posibles huéspedes.

En el caso de los modelos de ratón ha sido necesario generar ratones transgénicos o transducidos que expresan hACE2 para estudiar el mecanismo de patogénesis y evaluar nuevas terapias. Además de estudio mencionado anteriormente de Hassan y cols (353), recientemente, Bao y cols han demostrado que los ratones transgénicos hACE2 son capaces de soportar la infección por SARS-CoV-2 (354). Por otra parte, con el fin de promover la replicación del virus del SARS-CoV en ratones adultos jóvenes inmunocompetentes, se están desarrollando cepas virales adaptadas al ratón.

Los estudios sobre coronavirus se han beneficiado enormemente al utilizar los primates no-humanos como modelos de infección y enfermedad. Entre los monos del viejo y del nuevo mundo se encuentran los macacos Rhesus, los macacos cynomolgus, los monos verdes africanos, los titíes comunes, los monos ardilla y los tamarinos bigotudos. Todos ellos han demostrado ser permisivos para que la infección por el SARS-CoV y causan síntomas como fiebre, diarrea y manifestaciones clínicas de neumonitis.

(352) Información obtenida en parte de Emerging Microbes & Infections. Taylor & Francis online (9) 1. 2020. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/toc/temi20/current>

(353) Hassan, A. O., Case, J. B., Winkler, E. S. A SARS-CoV-2 Infection Model in Mice Demonstrates Protection by Neutralizing Antibodies. Cell. 2020 S0092-8674(20)30742-X. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.011

(354) Bao L, Deng W, Huang B, et al. The Pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 Transgenic Mice. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939389>

Finalmente es importante tener en cuenta que la prevención y la recuperación de la infección por coronavirus suelen estar asociadas a la inmunidad adaptativa e innata. Aunque los primates no-humanos, los ratones y otros animales de experimentación pueden reproducir eficazmente la infección por coronavirus, la diversidad genética podría perturbar la interpretación de los resultados. Para estudiar directamente la infección por coronavirus en órganos o tejidos humanos, los modelos animales humanizados son el método de elección.

Otro modelo que provee información de interés son los organoides que son estructuras tridimensionales que pueden establecerse a partir de células madre pluripotentes inducidas o, alternativamente, a partir de células madre pluripotentes de tejido adulto. En condiciones óptimas, los organoides contienen un conjunto completo de tipos celulares diferenciados como los presentes en el órgano de interés y son por tanto extremadamente útiles para comprender el tropismo tisular del SARS-CoV-2. Para revisión sobre el uso de organoides en estudios de COVID-19 ver Clevers, H. (355).

4.1.8.2 Producción y Explotación

Para la progresión de activos hacia la clínica, la integración de todos los agentes implicados en alianzas y acciones coordinadas es primordial. El desarrollo farmacológico es un proceso lento y de elevado coste que necesita una aproximación multidisciplinar y la participación obligada de la industria farmacéutica y el mundo de la clínica. A través de las oficinas de comercialización y transferencia de resultados se promueve y facilita la interacción del mundo académico con la empresa farmacéutica, el verdadero motor del desarrollo de nuevos productos. Es necesario suscribir convenios y establecer un marco eficaz para que los hallazgos singulares progresen rápidamente hacia su explotación. La gestión adecuada y el disponer de los fondos necesarios son dos condiciones de futuro que permitirán poner al servicio de los pacientes el conocimiento generado en relación con el mecanismo de invasión celular, la replicación viral, la respuesta inmune y la patología de la enfermedad. El disponer de herramientas para luchar contra el SARS-CoV-2 y otras posibles infecciones virales emergentes, se ha convertido en una cuestión de urgencia que requiere el compromiso de múltiples agentes de la sociedad.

4.1.8.3 Conexión con otros organismos y entidades nacionales

Dentro de esta aproximación coordinada, en España existe una serie de organismos y entidades que de forma conjunta abordan el desarrollo de tratamientos y la implementación de nuevas estrategias terapéuticas anti-SARS-CoV-2. Desde el Ministerio de Sanidad se proporciona múltiple información a la ciudadanía y a los profesionales sanitarios como documentos de preparación y respuesta al brote, recomendaciones para el manejo de pacientes y procedimientos y medidas para la prevención y el control de la infección. Por otra parte, la AEMPS aporta de forma continuada información actualizada en relación con los medicamentos disponibles en fase clínica mientras que el ISCIII coordina, financia y gestiona una gran parte de la investigación clínica y traslacional.

A nivel europeo, la comisión europea está haciendo un esfuerzo notable por impulsar la investigación colaborativa en COVID-19. De esta manera, la European Research Area Corona Platform constituye un sitio único que centraliza y presenta todas las iniciativas en marcha. Estos programas deberán ser ejecutados y estar en sintonía con las iniciativas de los estados

(355) Clevers, H. COVID-19: organoids go viral. *Nat Rev Mol Cell Biol* **21**, 355–356 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0258-4>

miembros. Todo ello sin olvidar que ERICs como EU-OPENSSCREEN o INSTRUCT en las que participa el CSIC dan apoyo a investigaciones COVID-19.

El CSIC tiene un bagaje humano y de conocimientos de enorme valor en relación con las infecciones virales, así como en los campos del desarrollo de vacunas y el descubrimiento de nuevos fármacos. La estrecha colaboración entre investigadores generadores de conocimiento básico y aplicado y el mundo de la clínica aparece ahora como más necesario que nunca. Nuevamente la creación de estructuras de colaboración conjunta impulsará las iniciativas de control y permitirá poner en valor los hallazgos y avances obtenidos.

4.2. VACUNAS

4.2.1. Características especiales del virus SARS-CoV-2

Desde el punto de vista del diseño de estrategias defensivas frente a infecciones virales como la originada por el SARS-Cov-2, dependemos del conocimiento detallado de la interacción del virus con las células infectadas y de la regulación que ejerce sobre la maquinaria celular para favorecer la propagación de la progenie viral. Este proceso se realiza fundamentalmente mediante la interacción específica de proteínas virales con proteínas celulares secuestrando su función. Por otra parte, el estudio de la respuesta inmunitaria como mecanismo de defensa, es fundamental para diseñar estrategias de prevención y tratamiento de COVID-19.

Los datos genéticos y clínicos están emergiendo rápidamente y sugieren fuertes similitudes con dos anteriores coronavirus humanos altamente patógenos, el SARS-CoV y el MERS-CoV. Las evidencias indican que el SARS-CoV-2 comparte aproximadamente 79% y 50% de identidad de secuencia respectivamente con el SARS-CoV y el MERS-CoV. El nuevo coronavirus y el virus del SARS de 2002 utilizan mecanismos similares de entrada celular al organismo humano, la proteína ACE2, que se expresa en la superficie de las células de los pulmones. Se cree que la expresión predominante de la ACE2 en pulmón ha determinado la historia natural de los SARS como una infección del tracto respiratorio inferior. De hecho, la detección positiva del SARS-CoV-2 en muestras del tracto respiratorio inferior se ha reportado como principal característica clínica de la infección, pero también se han abordado las principales diferencias entre el SARS y la COVID-19 en cuanto a la patología clínica. Ambos coronavirus se caracterizan por la propensión a inducir un estado de hiperinflamación en casos severos.

La principal especificidad del SARS-CoV-2 frente a otros coronavirus mortales de la misma familia es su capacidad para infectar a una persona sin que aparezcan síntomas y además con una carga viral tan alta como la de una persona muy enferma, lo que ha hecho tremendamente difícil su control. Aunque la comunidad científica está todavía entendiendo estas diferencias, varios estudios prueban características especiales en el SARS-Cov-2 y en sus mecanismos de propagación de la enfermedad. El análisis virológico detallado de nueve casos de COVID-19 realizado en Alemania, ha proporcionado pruebas de la replicación activa del virus en las células de la garganta en personas con síntomas leves o indetectables (240). La carga viral del nuevo coronavirus es mil veces superior en la garganta con un pico de $7,11 \times 10^8$ copias de ARN por día de frotis faríngeo, lo que favorece la diseminación del virus especialmente en personas que son asintomáticas. Estos resultados iniciales sugieren que la replicación activa del SARS-CoV-2 se produce de forma muy diferente a la del SARS de 2002. El virus atacaría el organismo humano en dos fases, la primera concentrada en la garganta y con síntomas leves o indetectables, facilitaría la diseminación explosiva del virus durante los primeros días. En la segunda fase, solo presente en una minoría de los enfermos, la multiplicación del virus se concentraría en los

pulmones, de manera similar al SARS de 2002, con neumonías que pueden llegar a ser letales. En esos momentos muy tempranos de la infección resulta de gran relevancia la inmunidad innata, ya que el virus puede doblegarla y ganar o ser eliminado rápidamente y perder. Por ello, gran parte de los esfuerzos se están dirigiendo a entender la respuesta inmune en pacientes de distintos estadios de la enfermedad y la convalecencia.

Otro rasgo diferencial reside en el hecho de que la proteína S del SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2 celular con una afinidad hasta 20 veces mayor que el virus del SARS. Una de las claves para frenar la infección, es entender como el SARS-CoV-2 entra en las células. Tanto el SARS-CoV-2 como el SARS-CoV utilizan el ACE2 humano como entrada y las proteasas humanas como activadores de entrada. En una primera fase la proteína S se une al receptor ACE2 de la célula humana, pero esta unión no basta para lograr la invasión. En la segunda fase, se encarga de la fusión de la membrana del virus y la de la célula. A continuación, el corte de la proteína de la espícula activa la unión a la célula humana. Evidencias en cultivos celulares han identificado mecanismos clave de entrada de células de SARS-CoV-2 que potencialmente contribuyen a la evasión inmunológica, la infectividad de la célula, y la amplia difusión del virus (356). Primero, el SARS-CoV-2 tiene mayor afinidad por el receptor ACE2 que el SARS-CoV, apoyando la entrada eficiente de células. Segundo, paradójicamente, la afinidad vinculante del ACE2 de todo el SARS-CoV-2 es comparable o inferior al del virus del SARS, lo que sugiere que el SARS-CoV-2, aunque más potente, está menos expuesto que el SARS. Tercero, a diferencia del SARS-CoV, la entrada celular del SARS-CoV-2 es pre-activada por la proteína furina convertida, reduciendo su dependencia en las proteasas de las células objetivo para la entrada. Esta pre-activación por la furina ocasiona que la espícula inicie la fusión de la célula infectada con otra célula sana, lo que permite que el virus pase de una a otra sin exponerse a los anticuerpos del exterior. Estas características específicas, potencialmente permiten que el SARS-CoV-2 mantenga una entrada celular eficiente evadiendo la vigilancia inmunológica, y pueden contribuir a la amplia difusión del virus. Y de confirmarse, estos resultados de laboratorio también explicarían porque el virus invade células del aparato digestivo y de los riñones, y no solo las del sistema respiratorio. Por tanto, las estrategias de intervención que busquen un éxito en su aplicación deben tener como objetivo tanto la potencia del SARS-CoV-2 como su evasión.

La comprensión de la inmunidad adaptativa al SARS-CoV-2 es importante para el desarrollo de la vacuna, la interpretación de la patogénesis de la enfermedad y la calibración de las medidas de control de la pandemia. Actualmente, existe un conocimiento todavía limitado de la respuesta inmune del huésped al SARS-CoV-2. A partir de los datos acumulados sobre coronavirus anteriores, se pueden hacer predicciones sobre cómo el sistema inmunitario puede lidiar con este virus y cómo el virus puede evadir tales respuestas del huésped.

En general, por los conocimientos que hoy tenemos parece que la inmunidad al SARS-CoV-2 puede ser duradera pero no óptima. Los anticuerpos son solo una parte fácilmente medible de la inmunidad. Son la parte humoral, que neutralizan a las partículas virales circulantes, pero quien los produce, que son los linfocitos B, y a largo plazo los linfocitos B de memoria (que son como las unidades de élite ya entrenadas, pero no muy numerosas), sí que son de más larga duración y se reactivan y se ponen a trabajar produciendo nuevos anticuerpos si se encuentran una re-infección. Además, cada vez hay más evidencias de la importancia en esta enfermedad

(356) Shang, J., Wan, Y., Luo, C. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS*. 2020 117 (21) 11727-11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>

de la inmunidad celular, los linfocitos T, que se ocupan de destruir las células infectadas, las fábricas de virus, y que complementan a la inmunidad humoral, también con su correspondiente versión de linfocitos T de memoria de más larga duración. Esta es la (compleja) inmunidad inducida por la infección natural, pero sin duda, las vacunas pueden hacerlo mejor. Las vacunas bien diseñadas, pueden actuar activando a todos los buenos componentes de la inmunidad efectora o adaptativa, y no interfiriendo con una buena activación inflamatoria e innata inicial. Actualmente todavía estamos describiendo la inmunidad, tenemos que avanzar mucho para poder ser más específicos y conocer bien por donde nos movemos, y al mismo tiempo la urgencia de una vacuna se hace cada vez más exigente.

4.2.2. Vacunas en desarrollo para SARS-CoV-2

La tecnología de las vacunas ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, incluyendo el desarrollo de varios candidatos a vacunas de ARN y ADN, vacunas vectorizadas con licencia (por ejemplo, Ervebo, una vacuna contra el virus de la estomatitis vesicular [VSV], licenciada en la Unión Europea), vacunas de proteínas recombinantes (por ejemplo, Flublok, una vacuna contra el virus de la gripe hecha en células de insectos, con licencia en los Estados Unidos), y las vacunas basadas en el cultivo de células (por ejemplo, Flucelvax, una vacuna contra el virus de la gripe hecha en células de mamíferos).

El desarrollo de vacunas para uso humano puede llevar años, especialmente cuando se utilizan tecnologías novedosas que no han sido ampliamente probadas para la seguridad o ampliadas para la producción en masa. Puesto que no hay vacunas contra el coronavirus en el mercado y no existe la capacidad de fabricación en gran escala de estas vacunas, necesitamos construir estos procesos y capacidades. Hacer este esfuerzo por primera vez puede ser tedioso y consumir mucho tiempo, como ilustra la siguiente figura.

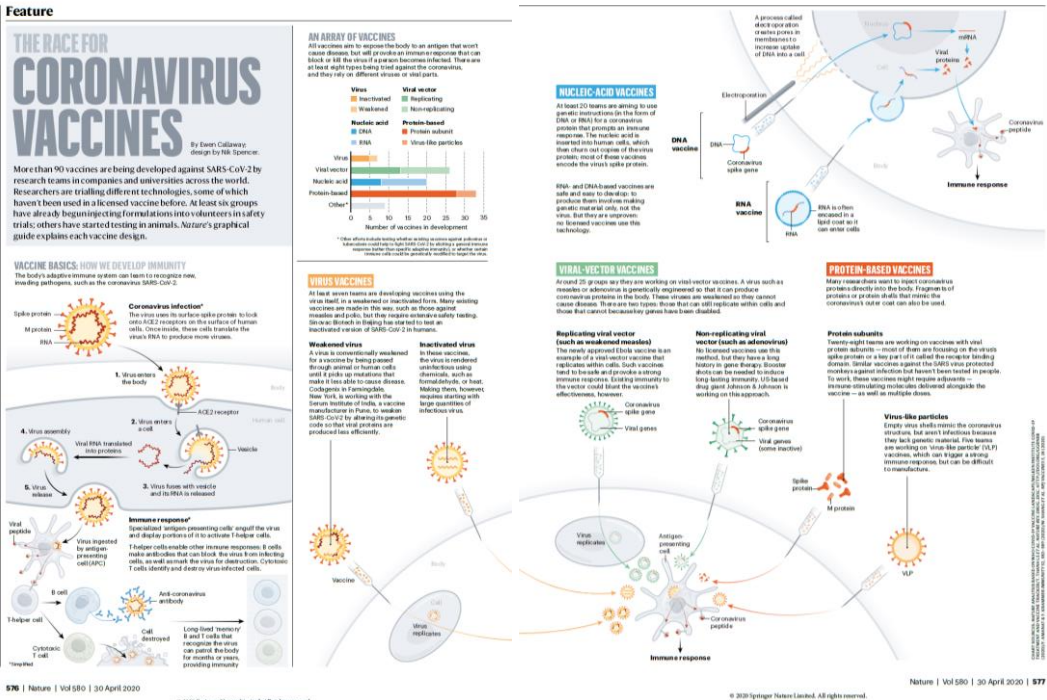


Figura 1. Infografía sobre las principales aproximaciones y estrategias en marcha para el desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2 (357).

4.2.2.1. Tipos de vacuna

Todas las vacunas están construidas sobre el mismo principio subyacente: exponen nuestro sistema inmunológico a piezas clave de la maquinaria del patógeno objetivo (denominados "antígenos"), protegiéndonos cuando más tarde nos encontramos con el verdadero virus. Se trata por tanto de desarrollar una preparación destinada a generar inmunidad frente a la enfermedad estimulando la producción de anticuerpos, bien a través de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral.

El esfuerzo para el desarrollo de la vacuna en respuesta a la pandemia COVID-19 no tiene precedentes en términos de rapidez y recursos. Una característica sorprendente de este desarrollo de vacunas frente al COVID-19 es la diversidad de plataformas tecnológicas que se están evaluando:

- **Vacunas de ARNm:** consiste en moléculas denominadas "ARN mensajero" que codifican las partes del patógeno objetivo que son reconocidas por nuestro sistema inmunológico ("antígenos") y utiliza un sistema como un liposoma para la administración al huésped. Dentro nuestras células, las moléculas de ARN se convierten en antígenos que luego son detectados por las células inmunes. No existen vacunas de ARNm aprobadas para uso en humanos.
- **Vacunas de ADN:** utiliza plásmidos de DNA para expresar antígenos del patógeno en las células huésped. Como en las vacunas de ARN, los antígenos son posteriormente detectados por nuestras células inmunes. Actualmente no hay vacunas de ADN aprobadas para humanos.
- **Vacunas basadas en vectores virales:** Consiste en virus inofensivos que han sido modificados para que contengan antígenos del patógeno objetivo. Los virus modificados actúan como sistemas de entrega que muestran los antígenos a nuestras células inmunes. Los vectores virales replicantes hacen copias adicionales de sí mismos en las células de nuestro cuerpo. Esta estrategia puede mejorar la inmunogenicidad sin un adyuvante y promueve una respuesta robusta de las células T citotóxicas para eliminar las células infectadas por virus.
- **Vacunas atenuadas vivas:** Se utiliza una versión viva del virus, pero debilitada o modificada con virulencia reducida (por ejemplo, una proteína mutada). Esta estrategia puede inducir una respuesta inmune rápida y fuerte, pero puede ser peligrosa para las personas inmunodeprimidas.
- **Vacunas recombinantes basadas en proteínas:** Utiliza antígenos, es decir, proteínas del agente infeccioso (por ejemplo, proteína S) para provocar una respuesta inmune en el huésped. De uso general en combinación con un adyuvante para mejorar la inmunogenicidad.

(357) Callaway, E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* (580) 576-577, 2020. doi: 10.1038/d41586-020-01221-y

FASES EN EL DESARROLLO DE UNA VACUNA

El desarrollo de una vacuna incluye las siguientes fases bien definidas³⁵⁸:

Desarrollo preclínico

- Descubrimiento de antígenos y desarrollo de la formulación de la vacuna
- Pruebas de dosis, seguridad, inmunogenicidad y eficacia en **modelos animales**

Fase I

- Prueba de la vacuna en un **pequeño número de voluntarios sanos** (10-100)
- Preguntas primarias: ¿**Segura**? ¿Induce una **fuerte respuesta inmunológica**? ¿Dosis óptima?

Fase II

- Prueba de la vacuna en un **número moderado de voluntarios sanos** (100-1.000)
- Preguntas primarias: ¿**Segura**? ¿La vacuna induce una fuerte respuesta inmunológica?

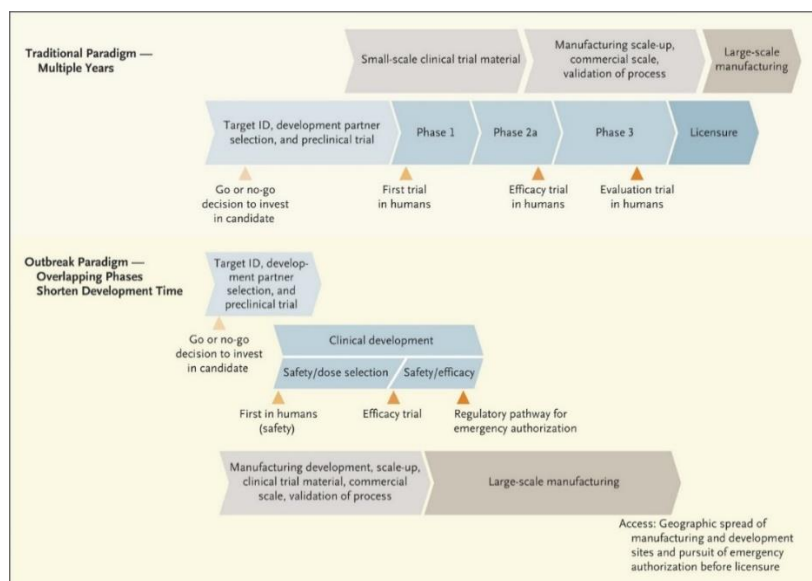
Fase III

- Prueba de la vacuna en un gran número de voluntarios sanos (1.000-10.000)
- Preguntas primarias: ¿**Eficaz para prevenir**? ¿**Segura en una población variada**?

Implementación

- Licencia
- Fabricación a gran escala
- Vigilancia de la seguridad y la eficacia después de la licencia (**Fase IV**).

En cuanto a la planificación, especialmente en tiempo y coste, que requieren las fases, debe en primer lugar decirse que en una situación de pandemia el esquema habitual puede modificarse:



Fuente: *Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed*, Nicole Lurie et al. (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630>)

Hasta la fecha, los candidatos a la vacuna más avanzados para COVID-19 que han pasado a los ensayos clínicos de seguridad y eficacia humana (II y III), incluyen la desarrollada por la Universidad de Oxford y AstraZeneca que ya ha entrado en fase III y está hecha a partir de un virus llamado ChAdOx1, una versión debilitada de un virus del resfriado común (adenovirus), una vacuna basada en ARNm desarrollada por Moderna (NCT04283461), una vacuna basada en

³⁵⁸ Fuente: Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (LSHTM)

vectores virales de adenovirus tipo 5 desarrollado por CanSino Biologicals (NCT04341389). Asimismo, la vacuna del virus inactivado BBIBP-CorV que se desarrolla por la compañía pública china SinoPharm (Beijing Institute of Biological Products). También procedente de China, Sinovac (Instituto Butantan) ha apostado también por la vía del virus inactivado y el candidato ha iniciado la fase 3 del ensayo clínico. Otro de los proyectos es el de la empresa alemana BioNtech, y la farmacéutica estadounidense Pfizer basado en el ARN mensajero del virus.

Es importante destacar que la experiencia previa en el desarrollo de vacunas contra el SARS y el MERS indican los potenciales efectos dañinos y no deseados en el sistema inmune. Por lo tanto, son necesarias pruebas concluyentes y exhaustivas antes del lanzamiento de una vacuna global para el SARS-CoV-2.

El rastreador desarrollado por el Centro de Vacunas de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (LSHTM), sigue a los candidatos de la vacuna COVID-19 a medida que avanzan en el proceso de desarrollo, se actualiza semanalmente. En la pestaña 'Resumen' se proporciona una descripción general de los diferentes tipos de vacunas, así como las fases del desarrollo clínico.

Tabla resumen vacunas en desarrollo. https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
(actualizada a 13 agosto 2020)

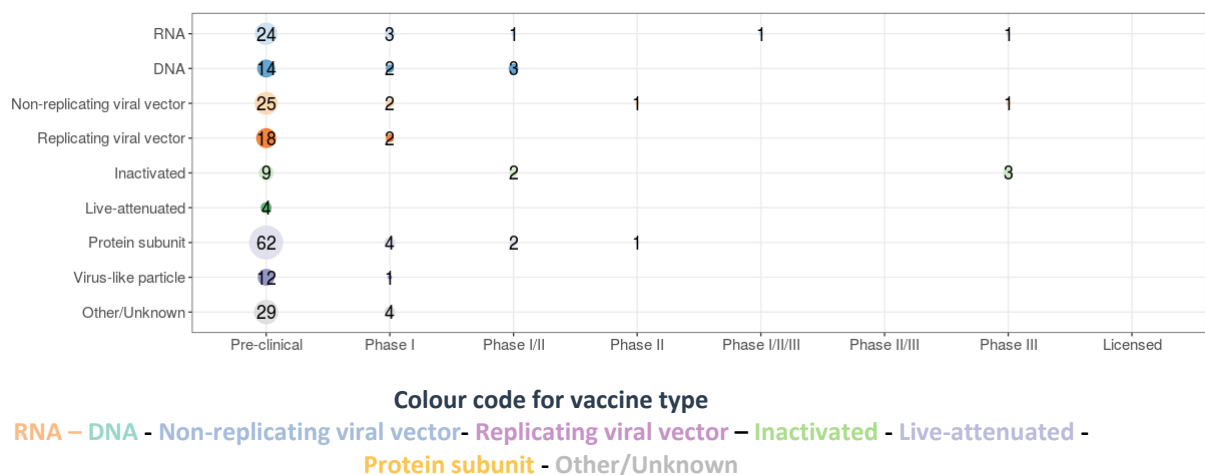
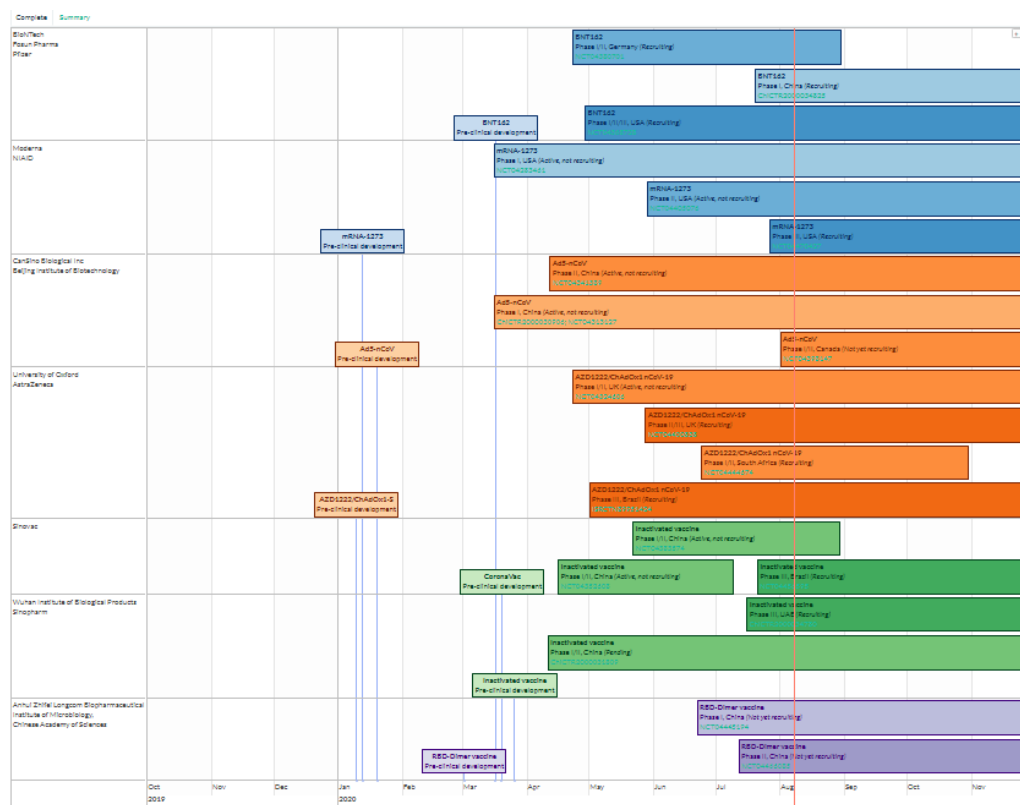


Tabla con el progreso en el desarrollo de los 7 candidatos a vacuna mas avanzados en su desarrollo.
Phase II (4); Phase I/II/III (1); Phase III (4). Actualizada a 13 de agosto de 2020. (359)

(359) COVID-19. COVID-19 vaccine development pipeline. [Internet]. 2020. Disponible en: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/



4.2.3. Las vacunas del CSIC

El CSIC como agencia pública de investigación ha recibido fondos públicos específicamente destinados al desarrollo de las vacunas, tanto de diferentes convocatorias (nacionales, europeas, internacionales) como directamente (financiación dirigida al CNB) y también se ha beneficiado de múltiples donaciones, muchas de las cuales están orientadas al desarrollo de las vacunas. Además, el CSIC aporta fondos propios y también los salarios del personal en plantilla, así como el uso de instalaciones y laboratorios.

4.2.3.1. Vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en replicones no infectivos

Investigadores principales: Luis Enjuanes, Isabel Sola, Sonia Zuñiga

La vacuna está basada en eliminar del genoma del virus los genes responsables de la virulencia para obtener derivados atenuados, que representan candidatos a vacuna.

4.2.3.2. Vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en el vector MVA no replicativo expresando diversos antígenos virales

Investigadores principales: Mariano Esteban, Juan García Arriaza, Carmen E. Gómez

El objetivo es generar vectores virales basados en una modificación del virus Vaccinia (llamado MVA) que contengan alguna de las proteínas de la superficie del virus con relevancia en protección. Por tanto, no requiere de la utilización del virus SARSCoV-2 completo, y permite trabajar en condiciones de menor nivel de seguridad biológica. y requiere menos complejidad experimental para su desarrollo. Además, debido a su alta atenuación ya demostrada, la vacuna MVA-COVID-19 sería segura y se podría administrar en todas las edades a todo tipo de población, incluyendo personas con inmunodeficiencias.

Hay posibilidades reales de inducir una alta protección utilizando esta aproximación con una sola dosis de la vacuna, lo que se ha conseguido en proyectos anteriores del laboratorio para la generación de vacunas contra ebola, zika y chikungunya.

4.2.3.3. Vacuna sintética con un vehículo de ADN codificando inmunógenos

Investigadores principales: Vicente Larraga, CIB

Se trata de una vacuna de tercera generación (ADN recombinante), es decir, constituida por fragmentos de información genética que codifican inmunógenos. La vacuna contendrá los genes que codifican las subunidades de la proteína de la espícula del SARS-Cov-2 y se ensayará en un modelo de ratón humanizado que contiene el receptor ACE2 de dicha proteína.

Las tres vacunas del CSIC:

Tipo de candidato a vacuna	Descripción	Centro responsable del desarrollo	Fase actual del desarrollo	Estado de la regulación
Vector viral no replicativo	Virus de ensamblaje fragmentos ADN sintético. Genética inversa	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC)	Fase I/II CONSORCIO PARA LA REALIZACIÓN DE LAS FASES CLÍNICAS Y LA POSTERIOR PRODUCCIÓN	Patentada
RNA	Antígeno S completo. MVA optimizado como vehículo	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC)	Fase I/II ENSAYOS PRECLÍNICOS EN RATONES HUMANIZADOS hACE2 (octubre 2020) DISEÑO ENSAYO CLÍNICO PRODUCCIÓN EN CONDICIONES GMP (BIOFABRI)	Patentada y licenciada
ADN recombinante	Plásmido vacunal	Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC)	Fase I/II FIN DE LA FASE PRECLÍNICA NOVIEMBRE/DICIEMBRE 2020 PRODUCCIÓN EN CONDICIONES GMP (ZENDAL/BIOFABRI)	Patentada y licenciada

En el escalado donde el CSIC no puede llegar en ningún caso por su naturaleza de investigación básica, y el proceso necesita de la colaboración con el tejido industrial del país. Esta parte tendría que acabar una la necesidad de poner en marcha una **‘Biofactoría’ o ‘Factoría escalable para vacunas en España’**, que englobe de forma integral el diseño y desarrollo de vacunas, ensayos clínicos, escalado y producción, integrando los principales desafíos y limitaciones.

4.2.4. Estado de las vacunas más avanzadas a nivel mundial

La Organización Mundial de la Salud OMS/WHO mantiene amplia información sobre el desarrollo de las vacunas (360). Con fecha 21 de Abril, el informe refería 5 candidatos en fase clínica (Cansino, Inovio, Beijing, Sinovac y Moderna) y 71 en preclínica, con fecha 22 de mayo,

(360) World Health Organization. WHO. *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

10 candidatos en clínica y 114 en preclínica, y el último con fecha 21 de julio amplía a 24 candidatos en fase clínica (tabla siguiente), y 142 en preclínica.

24 candidate vaccines in clinical evaluation

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Coronavirus target	Current stage of clinical evaluation/regulatory status- Coronavirus candidate	Same platform for non-Coronavirus candidates
Inactivated	Inactivated + alum	Sinovac	SARS-CoV2	Phase 3 NCT04456595 Phase 1/2 NCT04383574 NCT04352608	SARS
Inactivated	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	SARS-CoV2	Phase 3 ChiCTR2000034780 Phase 1/2 ChiCTR2000031809	
Inactivated	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	SARS-CoV2	Phase 3 ChiCTR2000034780 Phase 1/2 ChiCTR2000032459	
Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	University of Oxford/AstraZeneca	SARS-CoV2	Phase 3 ISRCTN89951424 Phase 2b/3 2020-001228-32 Phase 1/2 PACTR202006922165132 2020-001072-15	MERS, influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, plague
Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	SARS-CoV2	Phase 2 ChiCTR2000031781 Phase 1 ChiCTR2000030906	Ebola
Protein Subunit	Adjuvanted recombinant protein (RBD-Dimer)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	SARS-CoV2	Phase 2 NCT04466085 Phase 1 NCT04445194	MERS
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	SARS-CoV2	Phase 3 (not yet recruiting) NCT04470427 Phase 2 NCT04405076 Phase 1 NCT04283461	multiple candidates
DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation	Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute	SARS-CoV2	Phase 1/2 NCT04447781 NCT04336410	multiple candidates
DNA	DNA plasmid vaccine + Adjuvant	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	SARS-CoV2	Phase 1/2 NCT04463472	
DNA	DNA Vaccine (GX-19)	Genexine Consortium	SARS-CoV2	Phase 1/2 NCT04445389	
DNA	DNA plasmid vaccine	Cadila Healthcare Limited	SARS-CoV2	Phase 1/2 CTRI/2020/07/026352	

Inactivated	Whole-Virion Inactivated	Bharat Biotech	SARS-CoV2	Phase 1/2 CTRI/2020/07/026300	
Inactivated	Inactivated	Institute of Medical Biology , Chinese Academy of Medical Sciences	SARS-CoV2	Phase 1/2 NCT04470609 Phase 1 NCT04412538	
Protein Subunit	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	Novavax	SARS-CoV2	Phase 1/2 NCT04368988	RSV; CCHF, HPV, VZV, EBOV
Protein Subunit	RBD-based	Kentucky Bioprocessing, Inc	SARS-CoV2	Phase 1/2 NCT04473690	
RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	SARS-CoV2	Phase 1/2 2020-001038-36 NCT04368728 ChiCTR2000034825	
Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based	Gamaleya Research Institute	SARS-CoV2	Phase 1 NCT04436471 NCT04437875	
Protein Subunit	Native like Trimeric subunit Spike Protein vaccine	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	SARS-CoV2	Phase 1 NCT04405908	HIV, REV Influenza
Protein Subunit	Recombinant spike protein with Advax™ adjuvant	Vaxine Pty Ltd/Medytox	SARS-CoV2	Phase 1 NCT04453852	
Protein Subunit	Molecular clamp stabilized Spike protein with MF59 adjuvant	University of Queensland/CSL/Seqirus	SARS-CoV2	Phase 1 ACTRN12620000674932p	Nipah, influenza, Ebola, Lassa
RNA	LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	SARS-CoV2	Phase 1 JSRCTN17072692	EBOV; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV
RNA	mRNA	Curevac	SARS-CoV2	Phase 1 NCT04449276	RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DENV, NIPV
RNA	mRNA	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech.	SARS-CoV2	Phase 1 ChiCTR2000034112	
VLP	Plant-derived VLP adjuvanted with GSK or Dynavax adjs.	Medicago Inc.	SARS-CoV2	Phase 1 NCT04450004	Flu, Rotavirus, Norovirus, West Nile virus, Cancer

Wikipedia (361), proporciona una visión general y actualizada de la situación, incluyendo las diferentes iniciativas en marcha, y otras referencias.

Entre dichas referencias, destacar la del Instituto Milken (362), que ofrece información muy detallada y actualizada y que permite ordenar los diferentes desarrollos de vacunas según categoría, fase, etc. y además incluye el enlace a las fuentes, la referencia del ensayo clínico, etc.

(361) Wikipedia. *COVID-19 vaccine*. [Internet]. 2020. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_vaccine

(362) Milken Institute. *COVID-19 VACCINE TRACKER*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>

4.2.5. Desafíos y limitaciones en la implementación de vacunas

Es poco probable que exista una vacuna eficaz contra la COVID-19 que esté disponible para su uso en el próximo invierno. Hay cerca de 200 vacunas candidatas en desarrollo, pero todavía muy pocas han llegado a los ensayos clínicos, cinco han entrado en la fase III de pruebas, es decir estudios que implican a miles de personas, y en los que se evalúa a fondo la seguridad y la eficacia. El proceso de desarrollo de una vacuna suele tardar una década, pero los plazos de COVID-19 se están reduciendo debido a la urgencia mundial de la pandemia. Aunque la fase III típicamente suele tomar entre 2 y 4 años de trabajo, se ha autorizado por los organismos reguladores la combinación en el tiempo de la fase III con la fase II.

Además de garantizar su eficacia y seguridad, los desarrolladores de la vacuna deberían asegurar que esté lista en cantidad suficiente en el momento de la aprobación, iniciando el proceso de fabricación durante los ensayos clínicos. Por otro lado, los fabricantes pierden recursos significativos si la aprobación no llega o si la vacuna ya no es necesaria en el mercado. Cuantas más vacunas se produzcan, mayor será el riesgo. Para mitigar el riesgo y fomentar la fabricación, los gobiernos, la industria y las organizaciones internacionales están trabajando de forma coordinada.

Dada la disminución de casos de COVID-19 en los principales países afectados durante la primera ola, con cifras inferiores durante los meses de verano, los laboratorios con candidatos avanzados en desarrollo han previsto ensayos clínicos en centros sanitarios y hospitales de países con tasas de infección más elevadas en países que están sufriendo fuertemente la enfermedad, como Brasil y Sudáfrica. También será importante evaluar si la administración conjunta con la vacuna de la gripe repercute en la inmunogenicidad de cualquiera de las dos vacunas, ya que las combinaciones del vector viral y las vacunas adyuvantes pueden provocar una interferencia inmunológica, con una eficacia reducida. Otro punto esencial, si se dispone de vacunas protectoras, es que se desconoce cuánto tiempo podría durar la protección o si la respuesta inmunológica podría eventualmente causar un aumento de la enfermedad durante la reinfección con el SARS-CoV-2.

Actualmente las vacunas más sencillas, que son las que más están avanzado, probablemente no induzcan una buena inmunidad celular, ya que solo se basan en inducir una respuesta anticuerpos. Las vacunas que más rápidamente lleguen al mercado serán probablemente eficaces, pero con el tiempo aparecerá la segunda generación de vacunas o la tercera generación que puede ser la que funcione mejor, porque tendremos más conocimientos sobre la respuesta inmune. En el mejor de los casos, cuando una vacuna es eficaz en una sola dosis, el número de dosis producidas sería limitado antes del invierno e insuficiente para vacunar a la población. Será necesaria una estratificación del riesgo para decidir qué grupos vacunar.

El artículo de N Engl J Med 2020 (363) plantea varios de los problemas que surgen en el desarrollo de la vacuna contra el SARS-CoV-2:

“En primer lugar, aunque la proteína spike del virus es un inmunógeno prometedor para la protección, la optimización del diseño del antígeno es fundamental para asegurar una respuesta inmunológica óptima.

En segundo lugar, la experiencia preclínica con vacunas candidatas para el SARS y el MERS ha suscitado preocupación por la exacerbación de las enfermedades pulmonares, ya sea directamente o como resultado del aumento de la dependencia de los anticuerpos. Tal efecto adverso puede estar asociado con una respuesta de células T helper (Th2) de tipo 2. Por lo tanto, las pruebas en un modelo animal adecuado y el control riguroso de la seguridad en los ensayos clínicos serán fundamentales.

Si se requieren coadyuvantes para generar una respuesta inmunológica suficiente o para ahorrar dosis, los que desencadenan una respuesta Th1 y demuestran una alta respuesta de anticuerpos neutralizantes tienen, en teoría, más probabilidades de ser protectores y evitar el riesgo de inmunopatología. Sin embargo, se necesitarán datos y un examen reglamentario cuidadoso (364).

En tercer lugar, la correlación con datos de protección pueden inferirse de la experiencia con las vacunas contra el SARS y el MERS, pero aún no están establecidos. Al igual que en el caso de la infección adquirida naturalmente, se desconoce la duración potencial de la inmunidad; ni cuantas dosis serán necesarias.

El desarrollo de vacunas es un proceso largo y costoso. El desgaste es elevado y, por lo general, se necesitan varios candidatos y muchos años para producir una vacuna autorizada. Debido al costo y a las altas tasas de fracaso, los encargados del desarrollo suelen seguir una secuencia lineal de pasos, con múltiples pausas para el análisis de los datos o las comprobaciones del proceso de fabricación. El desarrollo de una vacuna de forma rápida contra el SARS-CoV-2 requiere un nuevo paradigma de la pandemia con un comienzo rápido y muchos pasos ejecutados en paralelo antes de confirmar el resultado satisfactorio, lo que da lugar a un elevado riesgo financiero. Por ejemplo, en el caso de las plataformas con experiencia en seres humanos, los ensayos clínicos de la fase 1 pueden realizarse en paralelo con las pruebas en modelos animales.

En el caso de algunos candidatos, se está fabricando ahora material adicional para los ensayos clínicos de la fase 2; el hecho de avanzar rápidamente más allá de los ensayos de la fase 2 significa que será necesario ampliar la fabricación hasta los niveles comerciales antes de disponer de datos sustanciales sobre la seguridad y la inmunogenicidad. La creación de capacidad de fabricación puede costar cientos de millones de dólares. Además, en el caso de las tecnologías de plataformas novedosas, la mayoría de las cuales no tienen licencia, nunca se ha realizado una fabricación a gran escala, por lo que hay que identificar las instalaciones capaces

(363) Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R., Halton, J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. N Engl J Med 2020, 382:1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630

(364) Se puede encontrar un resumen de una conferencia reciente en: Brighton Collaboration. Accelerated Assessment of the Risk of Disease Enhancement with COVID-19 Vaccines. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/brighton-collaboration-cepi-covid-19-web-conference>

de producir grandes cantidades de producto, transferir las tecnologías y adaptar los procesos de fabricación, todo ello sin saber si la candidata a vacuna es viable. No es nada seguro que estas nuevas plataformas sean escalables o que la capacidad existente pueda producir cantidades suficientes de vacuna con la suficiente rapidez. Por lo tanto, es fundamental que las vacunas también se desarrollen utilizando métodos de eficacia probada, aunque puedan tardar más tiempo en entrar en los ensayos clínicos o en dar lugar a un gran número de dosis.

La realización de ensayos clínicos durante una pandemia plantea problemas adicionales. Es difícil predecir dónde y cuándo ocurrirán los brotes y preparar los lugares de ensayo para que coincidan con la preparación de la vacuna para las pruebas. Además, si hay múltiples vacunas listas para ser probadas en la segunda mitad de 2020, será importante no sobrecargar los sitios o agobiar a los países y sus autoridades éticas y reguladoras con múltiples ensayos, como ocurrió con la terapéutica del Ébola durante el brote de 2013-2016.

Además, en una situación de alta mortalidad, es posible que las poblaciones no acepten ensayos aleatorios y controlados con grupos de placebo; aunque otros enfoques que abordan esas preocupaciones pueden ser científicamente factibles, por lo general no son tan rápidos y los resultados pueden ser más difíciles de interpretar. Una posible forma de avanzar sería probar varias vacunas simultáneamente en un diseño de ensayo adaptativo utilizando un único grupo de control compartido, de modo que más participantes recibieran una vacuna activa. Este enfoque tiene ventajas, pero puede ser logísticamente y estadísticamente complejo, y los promotores suelen evitar los ensayos que puedan generar datos comparativos directos.

La “Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)”, en su calidad de organización relativamente nueva, ha establecido recientemente mecanismos e instrumentos financieros para apoyar el desarrollo de vacunas pandémicas y para que las vacunas contra el SARS-CoV-2 se puedan desarrollar y ampliar en los procesos de fabricación. Si bien es posible que se disponga de hasta varios millones de dosis de vacunas como subproducto del desarrollo, en una situación de pandemia, una vez que se demuestre que las candidatas a vacuna son seguras y eficaces, las dosis deben fabricarse en grandes cantidades. Aunque algunos países de altos ingresos pueden pagar por el desarrollo y la fabricación teniendo en cuenta a sus propias poblaciones, no existe una entidad mundial encargada de financiar o encargar la fabricación de vacunas. Se están celebrando conversaciones con los interesados mundiales sobre la organización y la financiación de la fabricación, la adquisición y la entrega de vacunas a gran escala.

Por último, las pandemias generarán una demanda simultánea de vacunas en todo el mundo. Se necesitarán estudios clínicos y serológicos para confirmar qué poblaciones siguen estando en mayor riesgo una vez que se disponga de las vacunas y podrían constituir la base para establecer un sistema de asignación de vacunas justo a nivel mundial. Algunos países del Grupo de los Siete ya han pedido que se establezca un sistema mundial de ese tipo, cuya planificación debe comenzar mientras prosigue el desarrollo de la vacuna”.

5. IMPACTO GLOBAL DE LA PANDEMIA

5.1. RESIDENCIAS DE ANCIANOS

Autores: Antonio Abellán, Pilar Aceituno, Isabel Fernández Morales, Ana Belén Castillo, Diego Ramiro, Rogelio Pujol.

Una de las principales lecciones que se han sacado de la pandemia COVID19 es que las personas mayores, en especial aquellas más vulnerables y sobre todo aquellas que residían en establecimientos colectivos han sido las que más han sufrido esta crisis sanitaria. La alta morbilidad y mortalidad durante la pandemia de Covid-19 ha puesto a los establecimientos de cuidados de larga duración en el centro del debate social, político y sanitario. La pandemia ha mostrado una realidad clara: hay una falta de información y deficiencias en el control y supervisión sobre estas instituciones; ello ha conducido a una infraestimación de los residentes, de las personas contagiadas y de los fallecimientos; también ha destapado otras carencias (falta de equipamiento y preparación) para afrontar situaciones de emergencia sanitaria.

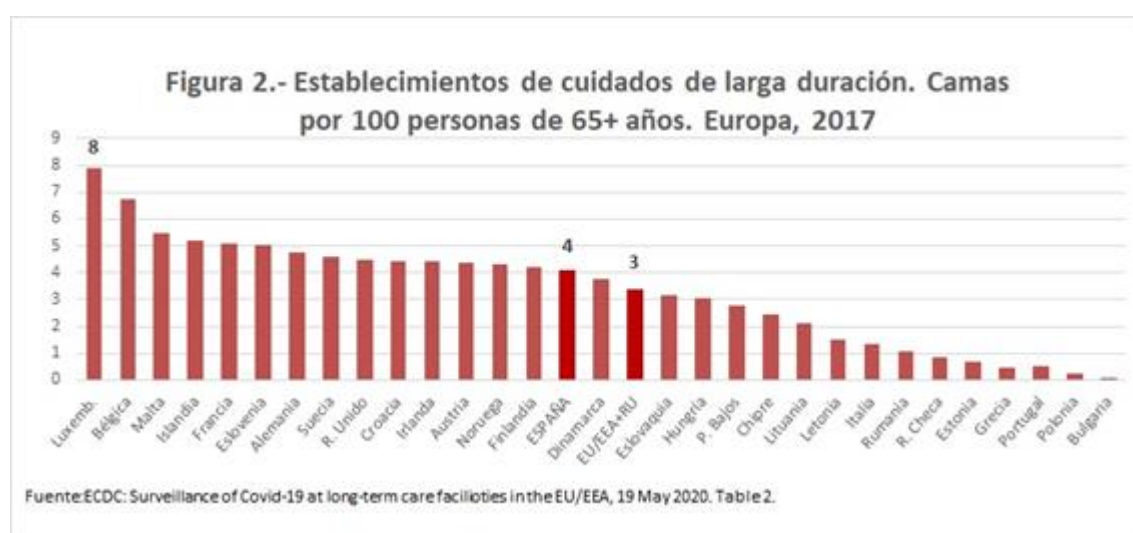
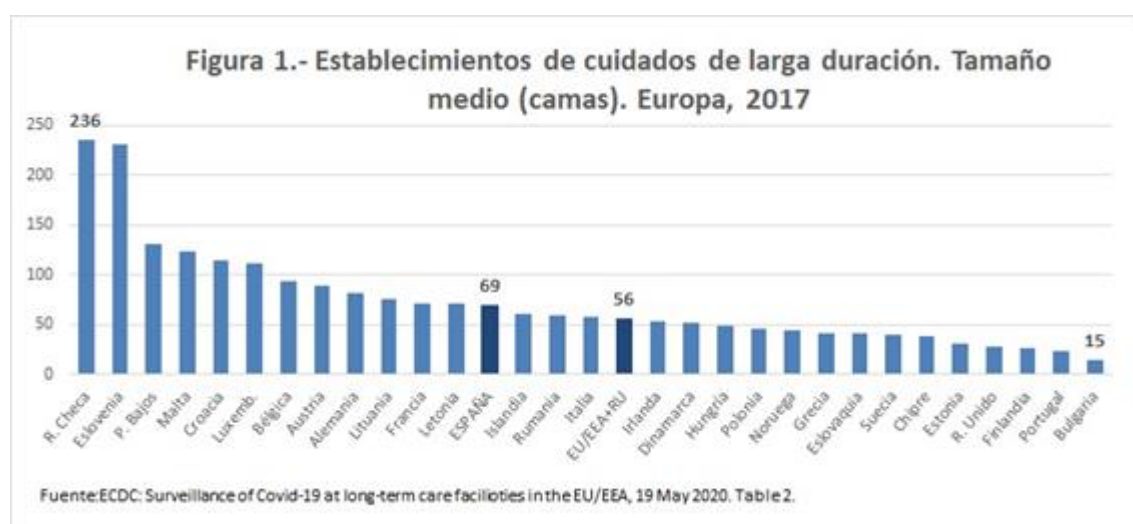
En este apartado se abordarán diversos aspectos relacionados con la población residente en establecimientos colectivos para personas mayores y que se podrían resumir en varios aspectos: una visión sobre las personas residentes en establecimientos colectivos en Europa, y posteriormente se recalcará que no existe un censo actualizado de residencias de personas mayores ni del régimen de propiedad o tamaño en España aparte del realizado por el CSIC, no existe un censo de residentes en establecimientos colectivos para mayores y ambos aspectos son cruciales a la hora de afrontar un segundo rebrote.

Apenas existen estadísticas coordinadas y regulares en Europa sobre estos centros, salvo los datos de Eurostat que se comentan más abajo, la mayoría de los cuales están destinados a personas mayores. En esta nota queremos presentar una aproximación a su número, plazas y ratios para situar a España en el conjunto europeo.

comunidades autónomas. En cualquier caso, destaca que la mayoría de estos centros son para personas mayores, además de otros para cuidados paliativos, centros de rehabilitación, de discapacidad, etc.

Los datos que presentamos proceden de la ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), que a su vez utiliza información de la encuesta HALT-3. Eurostat publica su estadística de camas de cuidados de larga duración en centros de cuidados y residenciales (HP.2) que no coincide con la presentada por el ECDC, pero mantiene cierta regularidad en su información.

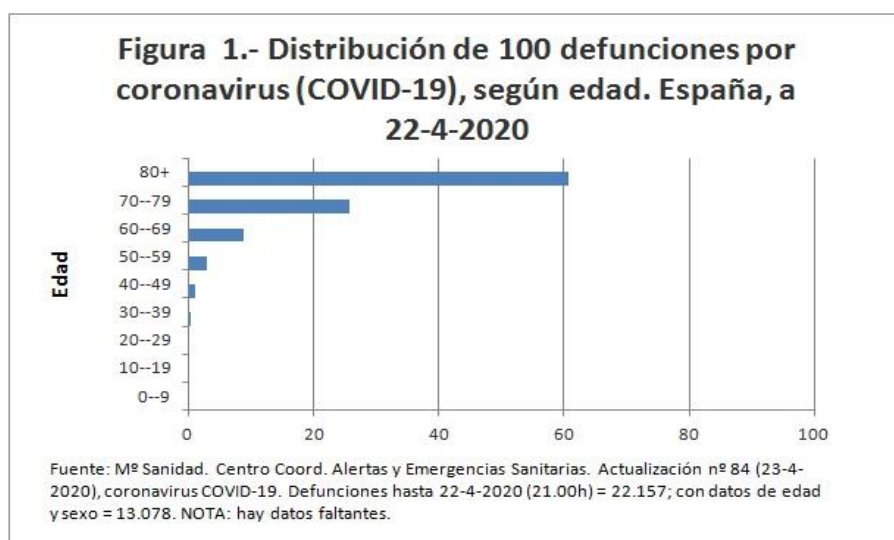
En Europa había 62.471 centros de cuidados de larga duración con 3.486.999 camas, en 2017, según aquella fuente, ECDC, con un tamaño medio de 56 camas por establecimiento (Tabla 1, Figura 1). Hay 3 camas por cada cien personas de 65 y más años (Figura 2). España se sitúa muy próxima a los valores medios europeos, con 69 camas de tamaño medio por centro y 4,1 camas por cada 100 personas de 65 y más años. Las cifras presentadas en este apartado se aproximan a nuestro recuento/censo de residencias para personas mayores en España que se detalla a continuación.



Como hemos avanzado más arriba, no existe una estadística fiable sobre población institucionalizada en residencias de mayores, un servicio social [1] a la vez que una forma de

convivencia diferenciada de las viviendas familiares, cuyos datos de hogares, tipos y personas se conocen bien (366,367).

Durante los primeros meses de 2020 se ha producido una **emergencia sanitaria: la pandemia de coronavirus (COVID-19)**, ya conocida. La enfermedad ha provocado una elevada cifra de fallecimientos de personas mayores (368) (Figura 1). Pero ha causado también una **desgraciada notoriedad de estas instituciones de alojamiento colectivo**, por la alta mortalidad de personas residentes en ellas, que han mostrado aparentemente un comportamiento ante la muerte muy desigual, por excesivo, del observado entre los residentes habituales en viviendas familiares [2]



Este evento ha destapado la escasa y dispersa información y el desconocimiento general sobre la vida en residencias, muy cercano a un descuido general, social, político y sanitario, que ha dañado innecesariamente la imagen y el buen hacer de la mayoría de estas instituciones y del personal que en ellas trabaja.

Información escasa o imprecisa, emergencia de salud pública y consecuencias funestas para las residencias, nos mueve a publicar esta nota. El **objetivo es presentar una estimación de la población que vive en residencias de mayores en 2019.**

Metodología. Para ello hacemos un ejercicio de estandarización: tomamos la estructura por edades de la población mayor (65+ años) viviendo en residencias en 2011, y calculamos para cada grupo de edad quinquenal su proporción respecto a la población total de personas en ese grupo de edad en España; obtenemos un patrón de “residencialidad” de 2011. Aplicamos ese

(366) INE: Instituto Nacional de Estadística. *Encuesta continua de hogares*. [Internet]. Año 2019

Publicado: 02/04/2020. Disponible en:

https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176952&menu=resultados&idp=1254735572981#!tabs-1254736195199

(367) INE: Instituto Nacional de Estadística. *Encuesta de condiciones de vida*. [Internet]. Año 2019

Publicado: 21/07/2020. Disponible en:

https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176807&menu=resultados&idp=1254735976608#!tabs-1254736194793

(368) EnR? Envejecimiento en red. *COVID-19 y efecto en la esperanza de vida*. [Internet]. Abril 2020.

Disponible en: <http://envejecimientoenred.es/covid-19-y-perdida-de-esperanza-de-vida/>

patrón a la población de 2019; de este modo obtenemos una estimación de población mayor viviendo en residencias en 2019, suponiendo que se mantiene la tendencia a vivir en residencias de 2011. Hemos utilizado el umbral de 65 años por coherencia con otros cálculos sobre personas mayores (Nota 3, Detalles del procedimiento [3]).

Resultados:

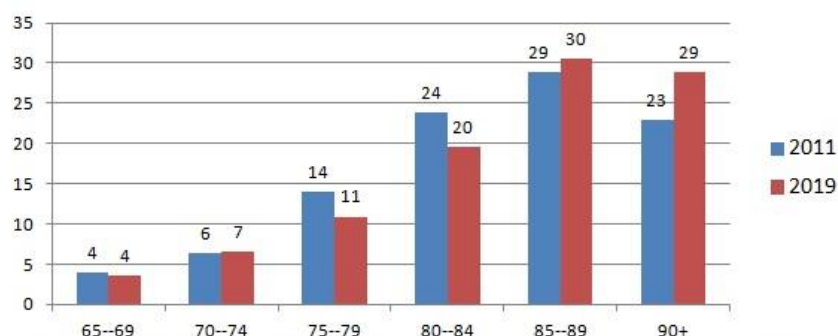
En 2011, el Censo de población señalaba la cifra de 260.226 personas de 65 y más años que residían en estos alojamientos colectivos. En ese momento había 344.310 plazas residenciales en España [4] . El nivel de ocupación medio lo establecíamos en el 76% (Tabla 1).

Tabla 1.- Personas y plazas en residencias de mayores. España, 2011-2019			
	2011	2019	Incr. (%)
Personas 65+	260.226	322.180	24
Plazas	344.310	372.985	8
Ocupación %	76	86	
Fuente:INE: Censos de Población y Viviendas 2011.			
Pobl.residente en establec. Consulta Mayo, 2013.			
Envejecimiento en Red. Base de datos de residencias.			
Estimación 2019. Elaboración propia.			

En 2019, nuestra estimación indica que viven por término medio en residencias de mayores 322.180 personas de 65 y más años. Las plazas de residencias son 372.985, según nuestra Base de datos; el nivel de ocupación medio lo establecemos en el 86%. (Si incluimos a personas de menos de 65 años que también viven en residencias, nuestra cifra alcanzaría las 333.920 personas; véase la [3] , párrafo 6º).

La población institucionalizada está fuertemente envejecida. Es su principal característica demográfica. Aunque el patrón de residencialidad aplicado es el de 2011, el sobre-envejecimiento de la población en general ocasiona que la distribución resultante en 2019 sea diferente a la de 2011 (Figura 2). El peso de los grupos de más edad es ahora mayor que en 2011; ha habido un desplazamiento del peso porcentual hacia los grupos de edad más avanzada (envejecimiento de los ya viejos). **La población de 80 y más años supone el 79% de toda la población que vive en residencias,** cuya edad media en conjunto ha pasado de 85 a 86 años entre esas dos fechas.

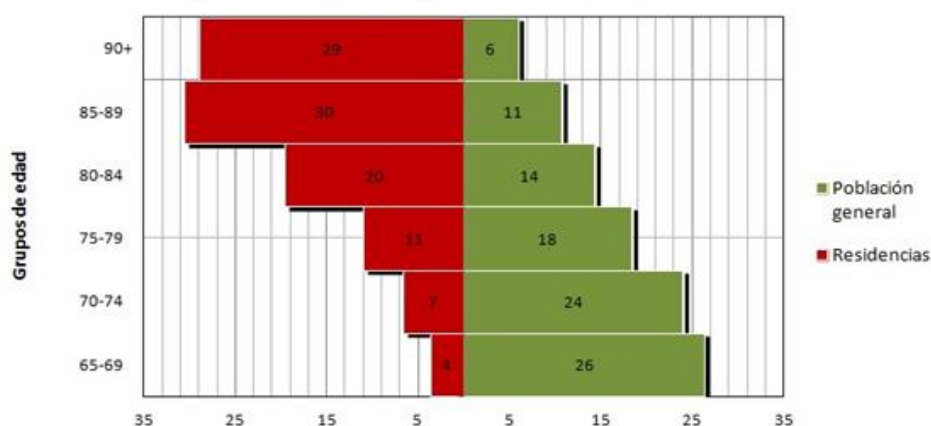
Figura 2.- Distribución de las personas que viven en residencias de mayores, por grupos de edad. España, 2011-2019.



Fuente: INE: Censos de Población y Viviendas 2011. Población residente en establecimientos colectivos. Consulta Mayo, 2013. INE: Cifras de población, 2011 y 2019. Y Elaboración propia. El total de cada año suma 100. Ej.: el 24% de los que vivían en residencias en 2011 tenía 80-84 años.

Si comparamos la estructura por edad de la población en residencias con la de la población general se observa **una estructura casi simétricamente inversa a la de la población mayor que vive en viviendas familiares (Figura 3)**. Esta estructura sobre-envejecida supone una mayor probabilidad de encontrar en residencias personas muy mayores; se supone una proximidad e interacción cara a cara entre ellas; probablemente sean más frágiles y con más limitaciones para las actividades de la vida diaria, con problemas de movilidad y otras discapacidades y patologías crónicas; a mayor edad, más problemas.

Figura 3.- Población (%) que vive en residencias y población general, por edad. España, 2019



Fuente: INE: Cifras de población 2019 (población general). Envejecimiento en Red, Estimación en residencias 2019. Cada lado de la pirámide suma 100.

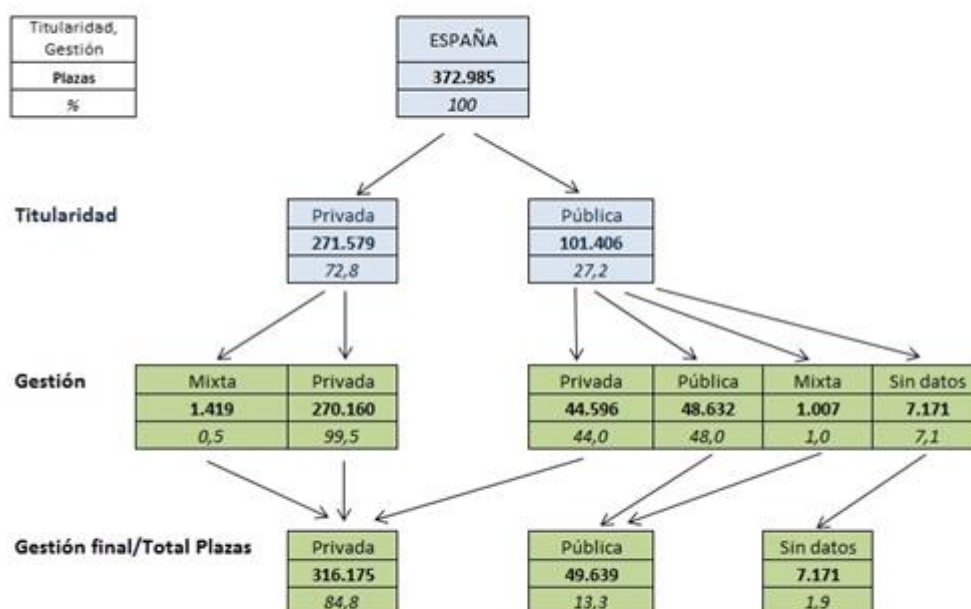
Por tanto, alto nivel de ocupación, fuerte sobre-envejecimiento y alta probabilidad de deterioro físico (y cognitivo), significa que **la población que vive en residencias de personas mayores presenta un mayor riesgo ante emergencias de salud**, como la provocada por la pandemia de COVID-19, que tiene una estructura de muerte muy marcada por la edad (ver Figura 1). Una señal de aviso ante una posible nueva oleada de esta enfermedad, o una nueva epidemia, o emergencias de cualquier tipo.

Respecto a la gestión de las residencias de personas mayores en España, teniendo en cuenta su titularidad pública o privada, como se ha señalado en España había 372.985 plazas en los 5.417 centros residenciales, con fecha de referencia abril de 2019. El 72,8% eran de titularidad privada (271.579), incluidas las privadas sin ánimo de lucro (49.832). El resto son plazas

residenciales de titularidad pública (101.406), que incluyen públicas locales, provinciales, autonómicas y estatales, clasificadas de esta forma según la administración pública responsable. A esos datos, ya conocidos, añadimos ahora las cifras de plazas según quién lleve la gestión de la residencia. El 84,8% de todas las plazas residenciales están gestionadas por empresas privadas, pequeñas o grandes empresas de servicios, asociadas o independientes de la propiedad/titularidad, prestando servicios a la administración pública tras concurso, o entidades y organizaciones sin ánimo de lucro (Esquema).

Las residencias de titularidad pública no siempre están gestionadas por personal a cargo de las diferentes administraciones. Es de destacar que el 44% de las plazas públicas están gestionadas por empresas privadas u otras entidades (44.596). Por tanto, los diferentes niveles de la administración pública sólo gestionan directamente el 13,3% de las plazas. (Tanto en las residencias de titularidad privada como pública existe un tipo de gestión mixto, aunque su proporción es irrelevante; las plazas se han asignado a privadas o públicas según la titularidad del centro).

Titularidad y gestión de las residencias en España. Envejecimiento en Red, 2019



Fuente: Envejecimiento en Red, 2019.

[Informe nº 24: Estadísticas sobre residencias, 2019](#)

Los tipos de gestión de las residencias y los modos de concertación público-privada son muy variados y merecen estudios de detalle (por ejemplo, véanse algunos de nuestros informes: concertación; costes; financiación, etc). Y por supuesto, conviene conocer más a fondo los tipos de organización interna de la convivencia y la vida cotidiana de los residentes y estudiar nuevos modelos de cuidados de larga duración. Las residencias de personas mayores, como alojamientos alternativos a la vivienda familiar, o como centros de cuidados y atención a la dependencia, tienen futuro.

¿Cuántas vacunas contra el coronavirus hay que reservar para residencias? Aunque faltan meses para que esté disponible una vacuna contra la Covid-19, la enfermedad provocada por un coronavirus (el SARS-CoV-2), presentamos una estimación provisional de las personas que viven

o trabajan en residencias de personas mayores en España, que debería ser tenida en cuenta en una prioritaria operación de vacunación masiva.

Los motivos por los que presentamos este apartado son: a) el alto riesgo de contagio de la enfermedad y de fallecimiento de esas personas, cuestión que ya es de dominio general; b) un cierto desconocimiento sobre población residente en estos alojamientos colectivos, de la que no existen cifras oficiales [4] ; c) aproximarnos a un cálculo de empleados que trabajan en residencias; d) sugerir elementos para el debate cuando las vacunas, ahora en prueba, se declaren eficaces y dispensables: ¿se rechazará como elegibles a grandes dependientes, o personas demenciadas o terminales con corta esperanza de vida, etc.? ¿quién decide la población en riesgo y vacunable?

No es necesario insistir en el número de fallecimientos en residencias por Covid-19; se ha vertido mucha información en diferentes medios de comunicación durante los últimos meses. Las cifras exactas se conocerán con el tiempo tras la depuración por parte del INE de las defunciones declaradas en los certificados médicos y boletines de estadística, siguiendo normas internacionales. Una aproximación, divulgada por otra fuente, calcula en más de 19.500 los fallecidos por Covid-19 o síntomas compatibles con esa enfermedad hacia el 21 de junio de 2020 (369); supondría dos tercios de todos los fallecidos “oficiales” declarados por el Ministerio de Sanidad: 28.323, pero esa proporción precisa una explicación [5] .

Las plazas residenciales en estos alojamientos colectivos son 372.985, según nuestra Base de datos (fecha de referencia, abril de 2019). Estimamos que vivían en ellos 322.180 personas de 65 y más años; el nivel de ocupación medio lo establecemos en el 86%. Si incluimos a personas de menos de 65 años que también viven en residencias de personas mayores, nuestra cifra alcanzaría las 333.920 personas, y un 89,5% de ocupación.

No existen datos oficiales de empleados que trabajen en residencias de personas mayores. Existen diferentes ratios de empleado/persona residente según el estado o la función desempeñada (grado de dependencia, atención directa, indirecta o auxiliares). Además, hay una amplia gama de umbrales máximos y mínimos según las comunidades autónomas (370). Para nuestra estimación hemos tomado un valor alto de la ratio: 0,41 empleados, que es una media general para los casos de personas dependientes [6] . Dado el alto nivel de ocupación de las residencias, se propone una estimación del monto de vacunas necesarias por exceso, es decir, se aplica una ratio de empleados por plaza residencial y no por ocupación de las mismas. De acuerdo a esta premisa se alcanzaría la cifra de 152.900 empleados.

(369) RTVE. Coronavirus: Radiografía del coronavirus en residencias de ancianos: más de 19.600 muertos con COVID-19 o síntomas compatibles. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20200621/radiografia-del-coronavirus-residencias-ancianos-espana/2011609.shtml>.

(370) Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG). *Cuadro Resumen SEGG Normativa Residencias. Rev. 17 junio 2020.* [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.segg.es/media/descargas/Cuadro_resumen_SEGG_Normativa_Residencias_Rev.17junio2020.pdf

La Tabla 1 recoge la estimación de personas que viven o trabajan en residencias susceptibles de ser vacunadas contra la enfermedad Covid-19. La estimación provisional de reserva de vacunas para residencias de personas mayores alcanzaría la cifra de 486.820 en España.

Tabla 1.- Estimación de vacunas necesarias para las residencias de personas mayores en España.

	<u>Volumen</u>
Plazas residencias (2019)	372.985
Residentes	
60+ años	333.920
65+ años	322.180
Empleados	
ratio por plaza	152.900
ratio por residente	139.900
Estimación vacunas	486.820

Fuente: Envejecimiento en Red: Una estimación de la población que vive en residencias de mayores
 SEGG: Resumen Normativa de residencias

NOTAS

[1] Las competencias sobre el control y seguimiento de este servicio social y alternativa de alojamiento, corresponden a las comunidades autónomas.

[2] Parece existir similitudes en los síntomas de los fallecidos en residencias con los de los registrados en el [cómputo oficial del Ministerio de Sanidad](#), pero no se han extendido los test de coronavirus en residencias, con lo que muchos fallecidos en éstas no se contabilizan en el cómputo oficial.

[3] Procedimiento de la estimación.

El argumento de aplicar la proporción de personas en residencia respecto del total de la población de su grupo de edad puede ser discutible, pues trasladamos el patrón de 2011 al año 2019. Por supuesto existe otra forma de conseguir una estimación mediante encuesta ad hoc, más lenta y muy cara. Se conseguirá conocer una cifra más ajustada de residentes en el próximo Censo de población de 2021 (INE), cuyos datos estarán disponibles hacia 2022.

Este cómputo detallado por grupos quinquenales permite recoger mejor el proceso de envejecimiento dentro del colectivo y afinar la estimación. Obviamente, esta estimación es una aproximación, y **el patrón real de la población en residencias podría tener una estructura aún más envejecida que el utilizado en nuestra estimación**, y eso motivaría una cifra absoluta más alta que la calculada en esta estimación.

Origen de la estimación. Partimos de un dato censal que consideramos sólido. En 2011, El Censo de población señalaba la cifra de 260.226 personas de 65 y más años residiendo en estos alojamientos colectivos. La población total que vive en el subtipo “residencias de mayores” dentro de la categoría de alojamientos colectivos, era realmente de 270.286 personas, pues incluye unas diez mil personas de menos de 65 años que vivían en estas residencias. Para mantener la coherencia de señalar como personas mayores las que han superado los 65 años, [umbral de la vejez](#), utilizamos para los cálculos de la estimación la población de 65 y más. Tomamos también el dato de plazas en residencias de nuestra Base de datos; en ese momento había 344.310 plazas en España. El nivel de ocupación medio lo establecíamos en el 76% (Véase Tabla 1).

Tomamos la cifra de residentes y de ocupación como un valor medio anual, es decir, como si plazas y población residente se hubiesen mantenido estables durante un largo período de tiempo. Se utiliza el criterio censal, porque la población en residencias suele ser de larga estancia, con vocación de permanencia, como lo son los habitantes contabilizados por la operación censal en las viviendas familiares. El criterio censal toma una fecha concreta de referencia (un día) y considera la cifra de población registrada (en viviendas o alojamientos colectivos) como la correspondiente al año censal de referencia.

Los pasos de la estimación se presentan en la Tabla 2. Se calcula la proporción de personas en residencia en 2011 respecto de la población total de España, para cada grupo de edad. Se aplica ese patrón de proporciones a la población de 2019 y obtenemos la estimación de población en residencias en 2019. Por ejemplo: en 2011 había 10.376 personas de 65-69 años en residencias; eso significa el 0,48% de las 2.147.716 personas de esa edad en España; aplicamos esa proporción a la población de 65-69 años de 2019: $2.418.892 * 0,48\% = 11.686$; y así sucesivamente; se obtiene la cifra de 322.180 personas de 65 y más años en residencias en 2019.

Observación. Si se hubiese tomado la población de 60 y más que vivía en residencias en 2011, **la cifra estimada de residentes en 2019 ascendería a 333.920 personas**; y el nivel de ocupación sería del 89%. El Censo de población de 2011, incluye una categoría de población de menos de 65 años en alojamientos colectivos/residencias de mayores, que la asimilamos al grupo 60-64 para este cálculo. Esta cifra no cambia los efectos señalados de sobre-envejecimiento en la comparación entre ambos años.

[4] Contrasta esta situación con la de las estadísticas sanitarias, donde se conoce número de hospitales (Catálogo Nacional), estancias de pacientes, altas y tipo de diagnóstico; además, existe otra información obtenida a través de encuesta gracias a la operación regular por parte del INE y del Ministerio de Sanidad de la “Encuesta nacional de salud”)

[5] La cifra de fallecidos “oficiales” procede de la Actualización nº 143. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 21.06.2020 Datos de 20-6-2020, Ministerio de Sanidad. En esta cifra total sólo se incluyen los que dieron positivo en los test del coronavirus. A muchos de los fallecidos en residencias no se les realizó el test y sólo se certifica síntomas compatibles con esa enfermedad. Por este motivo, la proporción de fallecidos en residencias sobre el total oficial es sólo una aproximación, pues el denominador de la relación es inconsistente, al no estar incluidos parte de esos fallecidos en residencia en el total “oficial”.

[6] Personas dependientes dentro del SAAD, Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia. Véanse los criterios comunes en el [Acuerdo del Consejo Territorial de Servicios Sociales y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia \(BOE 30-12-2017\)](#).

5.2. COVID-19 Y EFECTOS EN LA SALUD MENTAL

5.2.1. Soledad y salud mental en tiempos de COVID-19

Autor: Vicente Rodríguez Rodríguez

Una de las tendencias que ha emergido durante la pandemia de COVID-19 es la soledad. Y no lo es porque haya nacido en este tiempo sino porque se ha manifestado con fuerza desde una situación previa entre un grupo de población muy afectado por la enfermedad. Para ello han sido necesario que la sociedad haya tomado conciencia de la situación de soledad previa en la que muchas personas mayores vivían pero que se ha extremado con las medidas tomadas para afrontar la pandemia y las consecuencias personales y sociales que se han derivado de ella. El envejecimiento de la población era asumido socialmente en España, la soledad no tanto.

La situación de soledad y aislamiento social en la que muchas personas mayores vivían cada día era una realidad ya incontestable como han demostrado una gran cantidad de estudios de variado signo. Sin embargo, existe una cierta indefinición e inconsistencia en estos conceptos

(371,372). Se encuentran diferencias entre la ‘percepción subjetiva’ de la soledad (373) y la comprobación objetiva del aislamiento social o con estar solo como actitud voluntaria (solitude, aloneness) (374). Otras veces se encadenan entre sí estos conceptos al considerar la soledad como un correlato del aislamiento social. Pero también es habitual identificar estudios que insisten en la distinción entre la soledad y el aislamiento social. En el caso de la soledad se distinguen una dimensión social y otra emocional, alimentadas por causas internas, de la persona, y externas, de la sociedad. En otras ocasiones se distingue entre soledad transitoria/secundaria o existencial, o soledad involuntaria (negativa) por falta de decisión de la persona y otra voluntaria (positiva), autoimpuesta, elegida, construida.

Además, los estudios sobre soledad y aislamiento social constatan que no es fácil separar los factores que están condicionando su aparición y mantenimiento de los efectos derivados, porque no se establecen entre ellos relaciones causales, sino más bien se comportan como hechos articulados entre sí (375). La soledad tiene un notable componente personal, se trata de un fenómeno subjetivo, con varias dimensiones, pero es una experiencia universal, que tiende a ser negativa y aversiva.

El perfil de la población que está sola o que se siente sola suele estar definido por varios rasgos sociodemográficos como ser no casadas/viudas (374, 376), tener una mala posición económica (374) o un nivel educativo bajo. Eventos significados vinculados son, especialmente, la pérdida de la pareja (377,378) más o menos reciente, pero también otros que han sucedido a lo largo del curso de vida (379). Sin embargo, el ser hombre/mujer no siempre aporta evidencias claras

(371) Victor, C., Scambler, S., Bond, J. *The Social World Of Older People: Understanding Loneliness And Social Isolation In Later Life*. McGraw-Hill Education (UK); 2008.

(372) Pinazo, S., Donio-Bellegarde, M. *La soledad de las personas mayores. Conceptualización, valoración e intervención*. Madrid, Fundación Pilaes. Col. Estudios, nº 28; 2018.

(373) Lorente, R. *La soledad en la vejez: análisis y evaluación de un programa de intervención en personas mayores que viven solas*. Doctoral dissertation, Universidad Miguel Hernández de Elche. <https://bit.ly/2WoHS6Z>; 2017.

(374) Rokach, A. *The Psychological Journey to and from Loneliness: Development, Causes, and Effects of Social and Emotional Isolation*. Academic Press; 2019.

(375) Cohen-Mansfield, J., Hazan, H., Lerman, Y., Shalom, V. Correlates and predictors of loneliness in older-adults: a review of quantitative results informed by qualitative insights. *Int. Psychogeriatr.* 2016;28(4), 557-576. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001532>

(376) Tomás, J. M., Pinazo-Hernandis, S., Oliver, A., Donio-Bellegarde, M., Tomás-Aguirre, F. Loneliness and social support: Differential predictive power on depression and satisfaction in senior citizens. *J. Community Psychol.* 2019;47(5), 1225-1234. <https://doi.org/10.1002/jcop.22184>

(377) Dahlberg, L., Andersson, L., McKee, K.J., Lennartsson, C. Predictors of loneliness among older women and men in Sweden: A national longitudinal study. *Aging & Mental Health.* 2015;19:5, 409-417. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.944091>

(378) Carr, D. C., Kail, B. L., Matz-Costa, C., Shavit, Y. Z. Does becoming a volunteer attenuate loneliness among recently widowed older adults? *J. Gerontol B-Psychol.* 2018;73(3), 501-510. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx092>

(379) Ejlskov, L., Bøggild, H., Kuh, D., Stafford, M. Social relationship adversities throughout the lifecourse and risk of loneliness in later life. *Ageing & Society.* 2019;40,1718-1734. <https://doi.org/10.1017/S0144686X19000345>.

de estar afectados de forma diferente por la soledad, a pesar de que la mujer puede estar más expuesta a ella. La soledad tiende a extremarse con la edad.

La pérdida de relaciones (familiares y sociales) es uno de los hechos condicionantes en la soledad, medida por medio de la cantidad de las relaciones mantenidas (380) como de su calidad. A menor número de relaciones es menor también la participación social en la comunidad vital (381) y la limitación en la práctica de actividades físicas (382), pero fomenta el desarrollo de actividades individuales y de interacción a través de la tecnología (380). Una sociedad individualista favorece la soledad (383), de la misma manera que lo hacen los 'miedos sociales' (380) como el rechazo, la explotación o la pérdida de identidad, o los estereotipos y el edadismo. Otros aspectos se aportan en la literatura ampliamente para demostrar su relación con la soledad. En el caso de la salud, especialmente. Las personas solas tienden a desarrollar afecciones y enfermedades físicas (cardiovasculares, inflamatorias diversos tipos de cáncer), pero también a tener limitaciones en el funcionamiento (384), todo lo que deriva en una mayor propensión a acceder a servicios sanitarios. Muy notables son los efectos de la soledad en síntomas y enfermedades mentales, como la depresión y el estrés, el deterioro cognitivo y la demencia (385,374,376). Por otro lado, el uso de internet puede influir en la reducción de la soledad, ni en la calidad de las relaciones sociales que se recuperan, aunque las evidencias no son concluyentes porque no se identifica un carácter causal, sino mediado, en esta relación (386).

COVID-19 ha sacado a la luz estas y otras dimensiones. En un ejercicio de síntesis de la abundante información generada en los últimos meses, se han revisado las 25 referencias bibliográficas que se han considerado más centradas en el análisis de la soledad y sus factores y consecuencias, para construir una nube de palabras que devuelve una realidad intuida (Figura 1). No es una novedad, como se mencionó anteriormente, que la soledad y el aislamiento, como situaciones devenidas, caminen de la mano en los estudios sociales, junto con la soledad

(380) Goll, J.C., Charlesworth, G., Scior, K., Stott, J. Barriers to Social Participation among Lonely Older Adults: The Influence of Social Fears and Identity. *PLoS ONE*. 2015;10(2): e0116664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116664>

(381) Niedzwiedz, C.L., Richardson, E.A., Tunstall, H., Shortt, N.K., Mitchell R.J., Pearce, J.R. The relationship between wealth and loneliness among older people across Europe: is social participation protective? *Preventive Medicine*. 2016; 91, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.07.016>

(382) Leigh-Hunt, N., Baggeley, D., Bash, K., Turner, V., Turnbull, S., Valtorta, N., Caan, W. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health*. 2017;152, 157-171. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035>

(383) Agren, A., Cedersund, E. Reducing loneliness among older people—who is responsible? *Ageing & Society*. 2018;1-20. <https://doi.org/10.1017/S0144686X18001162>

(384) Ong, A. D., Uchino, B. N., Wethington, E. Loneliness and health in older adults: A mini-review and synthesis. *Gerontology*. 2016;62(4), 443-449. <https://doi.org/10.1159/000441651>

(385) Robertson, G. Understanding the psychological drivers of loneliness: the first step towards developing more effective psychosocial interventions. *Quality in Ageing and Older Adults*. 2019;20(3), 143-154. <https://doi.org/10.1108/QAOA-03-2019-0008>

(386) Beneito-Montagut, R., Cassián-Yde, N., Begueria, A. What do we know about the relationship between internet-mediated interaction and social isolation and loneliness in later life? *Quality in Ageing and Older Adults*. 2018;19 (1), 14-30. <http://dx.doi.org/10.1108/QAOA-03-2017-0008>

entendida como opción voluntaria (solitude), mucho menos frecuente. La novedad, lógicamente, surge cuando la pandemia (en sus términos más habituales, COVID, coronavirus, pandemic) se manifiesta, de forma abrupta y a escala planetaria, para hacer mucho más visible la situación de las personas mayores que viven o se sienten solas. Porque, en efecto, son éstas (older people, older adults) quienes se ven afectadas definitivamente por esta ‘epidemia de la soledad’ (387). Sus efectos son también reconocibles en el amplio campo de lo social y de la salud, bien sea física, bien mental.

La pandemia actual aporta una certeza, ya conocida en otras situaciones: tiene efectos que afectan a la salud física de las personas mayores, pero, sobre todo, a su salud mental y comportamientos, de manera que no es muy arriesgado indicar que COVID-19 es una emergencia mundial que afecta a la esfera económica y social, pero sobre todo tiene consecuencias psicológicas (388). Estas se magnifican cuando existen condiciones previas en las que la soledad es una condición detentada por un grupo de población considerable. En España, los hogares unipersonales de personas mayores son los más asociados a situaciones de soledad, que afectan al 18% de los hombres de 65 y. más años y al 31% de las mujeres (389). Otra certeza es que el confinamiento/aislamiento social durante COVID-19 y los posibles rebrotes aumentan el riesgo de percibir soledad y otros trastornos psicológicos en las personas mayores, especialmente si han podido ser afectados directamente por la enfermedad. Algunos estudios han calculado que el aumento de estos trastornos puede ser superior al 20% durante la pandemia con respecto a una situación normal. Aunque no hay muchas evidencias, parece existir una vinculación entre los procesos biológicos relacionados con el virus y los comportamientos psicológicos y esta relación parece exacerbarse cuando la población está aislada socialmente o vive en soledad. Banerjee et al. (2020) (390) considera que existe una influencia diferencial entre las personas solas o no, afectadas por coronavirus, hasta un 28%.

¿Cuáles son entonces esas afecciones de carácter emocional y/o mental? En la literatura abundan referencias sobre la ansiedad, que se vincula con la falta o la disminución drástica de los contactos personales en situación de aislamiento social, que contrasta con aquellos casos en los que la población mayor de edad tiene condiciones de apoyo social suficiente. Y este comportamiento está ampliamente generalizado en los países afectados por la pandemia, como se demuestra en estudios comparados. En la misma línea, la depresión, e incluso el posible

(387) Berg-Weger, M., Morley, J. E. Loneliness and social isolation in older adults during the Covid-19 pandemic: Implications for gerontological social work. *J Nutr Health Aging*. 2020;24, 456-458. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1366-8>

(388) Cerami, C., Santi, G. C., Galandra, C., Dodich, A., Cappa, S. F., Vecchi, T., Crespi, C. Covid-19 Outbreak In Italy: Are We Ready for the Psychosocial and the Economic Crisis? Baseline Findings From the PsyCovid Study. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11, 556. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00556>

(389) Pérez, J., Abellán, A., Aceituno, P., Ramiro, D. *Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos*. Madrid, Informes Envejecimiento en red no 25, 39p. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>

(390) Banerjee, A., Pasea, L., Harris, S. et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395(10238):1715-1725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30854-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30854-0)

suicidio, se asocia con la soledad previa y/o derivada de la falta de relaciones o de apoyo social, como comportamiento de las personas, y no tanto relacionada con sus déficits de salud u otros procesos biológicos. También puede asociarse con una percepción negativa de la vida y del envejecimiento en sí, con la incapacidad personal de adaptarse a situaciones estresantes o con la inapatación a mantener vínculos con los familiares y amigos, todo ello exacerbado por la pandemia (391). El miedo a contraer la enfermedad y el estigma social derivado acentúan los desequilibrios y trastornos emocionales. Algunos estudios apuntan a efectos derivados de la soledad y el aislamiento social en la salud física, especialmente en situaciones de emergencia social, como el incremento en el riesgo de hipertensión, la acentuación de enfermedades cardiovasculares, la obesidad o incluso la muerte.

Durante la pandemia parece haberse confirmado otra tendencia cierta: el lugar donde se reside influye en acentuar o mitigar la soledad y los trastornos emocionales. Las personas mayores que viven en sus propios domicilios, la tendencia habitual en España en más del 90% de los casos, han tendido a perder sus redes de apoyo habitual, los servicios específicos atendidos en el domicilio, la asistencia a centros de día, las actividades físicas o de voluntariado que desarrollaban o incluso los cuidadores/as que les atendían. La ‘normalidad’ creada durante la cuarentena los suspendió (387), quedando entre los mayores la sensación de desamparo, que se acentúa ante los posibles rebrotes en determinadas áreas. La situación no se mostró más favorable en las residencias de personas mayores, en las que los habituales espacios de relación y prácticas de socialización fueron suspendidos y muchas personas mayores fueron confinadas en sus propias habitaciones.

Sin embargo, de la pandemia han surgido algunas incertidumbres que, por la urgencia de su aparición y gravedad de sus efectos, no han podido ser evaluadas aún, como mecanismos para la mejora de los desequilibrios emocionales de las personas mayores, de su soledad y, en definitiva, de su calidad de vida. Mientras existen múltiples evidencias de los efectos de la pandemia en la soledad y en la salud emocional de las personas mayores, no hay apenas estudios sobre intervenciones (392). Una de las razones para ello es que no ha habido tiempo para realizar diagnósticos sobre la salud mental de las personas mayores que hayan permitido la intervención inmediata o las acciones a medio plazo basadas en evidencias, para identificar acciones específicas de afrontamiento de los trastornos emocionales (ejercicios físicos, espacios de socialización en busca de restablecimiento de relaciones, o exploración de las capacidades de resiliencia de las personas). Algunas acciones son habitualmente recomendadas, como el restablecimiento de rutinas, identificación de tareas que puedan conseguirse en el día a día, o ejercicios que puedan reforzar el sentido de competencia personal para afrontar el aislamiento

(391) Losada-Baltar, A., Jiménez-Gonzalo, L., Gallego-Alberto, L., Pedroso-Chaparro, M. D. S., Fernandes-Pires, J., Márquez-González, M. “We’re staying at home”. Association of self-perceptions of aging, personal and family resources and loneliness with psychological distress during the lock-down period of COVID-19. *J. Gerontol B-Psychol.* 2020; gbaa048. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa048>

(392) Sanders, R. ESSS Outline: Covid-19, social isolation and loneliness. Institute for Research and Innovation in Social Services. 2020;18 p. <https://doi.org/10.31583/esss.20200422>

social. En definitiva, se trata de promover comportamientos positivos y prosociales que refuercen la salud mental (393).

Otra incertidumbre viene condicionada por dos fuerzas contrapuestas, la valoración que puede tener en el futuro inmediato el uso de las tecnologías de la información y la comunicación para mejorar las condiciones de soledad y los trastornos emocionales asociados, y la previsible brecha digital entre las personas mayores. Mientras cada día es más frecuente la disponibilidad de herramientas físicas y de aplicaciones para el uso de personas mayores, no es tan evidente que su generalización pueda conseguirse en un plazo suficientemente corto como para que sus efectos beneficiosos sean evaluables de forma positiva.

El campo ya está sembrado para que estas dos incertidumbres se aclaren en el futuro. Los gobiernos nacionales han apostado por la vía de intervención a través de lo digital, con el apoyo de las compañías productoras de información, que se han posicionado favorablemente para eliminar la brecha digital en que pueden estar instaladas muchas personas mayores (394). En este sentido, la medida estrella está siendo la distribución de tabletas u ordenadores de uso amigable (395). En España, y hasta el final del estado de alarma, regiones como el País Vasco, Madrid, Galicia, Aragón o Castilla la Mancha provisionaron a las residencias de mayores de aparatos electrónicos y líneas de internet seguras para aliviar la falta de apoyo familiar y social. En otros casos fueron los servicios sociosanitarios regionales y municipales los que realizaron contactos para el apoyo social con los mayores atendidos antes de la pandemia en centros de mayores y que se habían quedado aislados. La Comunidad Valenciana, Extremadura o Aragón aportan ejemplos de estas iniciativas. En otros casos, se han tomado medidas que pretenden solventar necesidades básicas, como comidas, atención domiciliaria, entrega de fármacos, etc. a personas mayores que estaban atendidas, antes de la pandemia y ahora en situación de precariedad. Comunidad de Madrid, País Vasco, Andalucía, Galicia, etc. aportan ejemplos de este tipo de iniciativas. En buena medida, estas actuaciones están coordinadas entre gobiernos regionales, municipales y organizaciones civiles, que canalizan fondos económicos desde los primeros a las últimas. Los objetivos fundamentales son evitar las situaciones de aislamiento y soledad y conseguir detectar situaciones de vulnerabilidad, compartidos con otros grupos de población como población sin hogar, migrantes, personas dependientes de cualquier edad...

La sociedad civil, por su parte, ha puesto en marcha también múltiples medidas de apoyo social a las personas mayores en soledad, bien a través de organizaciones de voluntariado, ya estructuradas para tal fin antes de la pandemia, bien por medio de grupos auto-organizados para atender a tareas específicas de apoyo a las personas mayores. Entre las primeras, algunas

(393) Holmes, E. A., O'Connor, R. C., Perry, V. H. et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(6): 547-560. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1)

(394) Yip, P. S., Chau, P. H. Physical Distancing and Emotional Closeness Amidst COVID-19. *Crisis*. 2020; 41(3):153-5. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000710>

(395) Barari, S., Caria, S., Davola, A. et al. Evaluating COVID-19 public health messaging in Italy: Self-reported compliance and growing mental health concerns. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20042820>

ya tenían una trayectoria asentada en el afrontamiento de la soledad de la población mayor a través del voluntariado social y de acciones de apoyo y sensibilización, que se ha acentuado durante la pandemia. Es el caso, como ejemplos, de Amics de la Gent Gran en Cataluña (396) o de Grandes Amigos (397), en Madrid y otras regiones. La estructura, el soporte económico y su funcionamiento económico se fundamenta en la participación de socios y de convenios con la administración pública. Entre las segundas, han surgido iniciativas durante la pandemia, aunque con fines más modestos, pero igualmente esenciales para muchas poblaciones vulnerables, esencialmente la población mayor. Un ejemplo significativo es la iniciativa Frena la Curva (398), extendida, además de en España, en varios países latinoamericanos (Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Chile, Ecuador, México, Perú, Uruguay, Venezuela). Como iniciativa popular atiende a las 4 caras del proceso de atención social: quién demanda, quién ofrece, quién conoce a quien necesita, y las ofertas de atención ya establecidas. Aunque el sistema de clasificación no permite hacer una estimación exacta, una parte importante de todas las acciones se refieren a personas mayores, solas, vulnerables, en situación de riesgo, que viven en su domicilio y que han visto reducidas sus capacidades como consecuencia de la pandemia.

En conclusión, las personas mayores que podían vivir en soledad o con un cierto aislamiento social han visto acentuada esa situación durante la pandemia, lo que, previsiblemente, ha magnificado aún más posibles problemas de salud mental y de deterioro emocional. Al terminar el estado de alarma en España las condiciones de vida se han relajado y es posible que se hayan recuperado múltiples relaciones. Sin embargo, la perspectiva, cada día más evidente, de aparición de rebrotes en determinadas áreas geográficas puede hacer a los grupos vulnerables, especialmente las personas mayores, caer en condiciones semejantes al aislamiento social, limitado, pero con posible efectos mentales y emocionales. La relajación de la protección individual y social puede hacer pensar a estas personas, de nuevo, en el miedo de verse parcialmente confinados y incluso afectados por el virus, en condiciones más propicias para ello que otros grupos de edad.

5.2.2 COVID-19 y efectos en la salud mental y suicidio

Autores: Antonio Abellán

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (399) advierte que la enfermedad por coronavirus, COVID-19, está provocando un grado considerable de miedo, inquietud y preocupación en la población en general, pero sobre todo entre las personas mayores, y otras con patologías crónicas, dado que están siendo castigadas especialmente por la enfermedad. Esta situación puede tener impacto en su salud mental en forma de estrés y ansiedad, acentuados por el distanciamiento social y el confinamiento obligados, pues se ven afectadas actividades, rutinas

(396) Amics de la Gent Gran en Cataluña. *La nostra acció contra la COVID-19*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://amigosdelosmayores.org/ca>

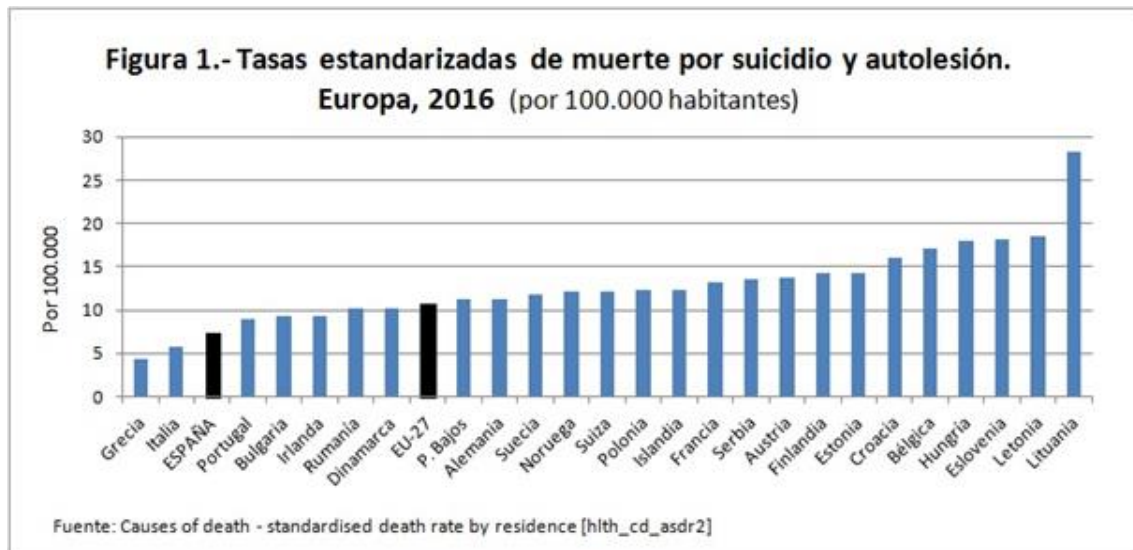
(397) Grandes amigos. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://grandesamigos.org>

(398) Frena la Curva. Plataforma ciudadana. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://frenalacurva.net>

(399) Mental health and COVID-19. World Health Organization. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-resources/mental-health-and-covid-19>

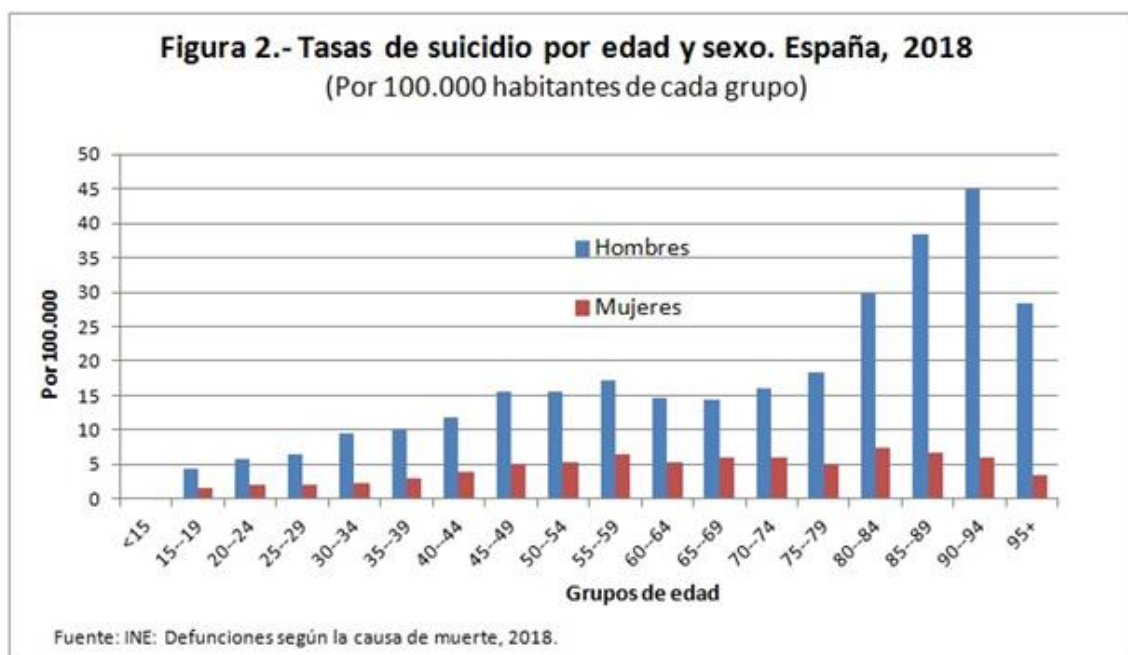
o modos de vida habituales. Precisamente el pasado Día Mundial de la Salud Mental, 10 de octubre de 2019, se centró en la prevención del suicidio (400).

España está sufriendo gravemente las consecuencias del brote de esta enfermedad en los primeros meses de 2020. Por tanto, la población en general y sobre todo la de edad pueden estar en riesgo de sufrir también impactos en su salud mental, como advierte la OMS. Sin embargo, si nos centramos en el último de los efectos citados, se puede decir que España tiene una de las tasas de suicidio y autolesiones más baja de Europa (Figura 1).



A pesar de la baja incidencia, el patrón de suicidio por edad y sexo avisa del riesgo que podrían correr determinados grupos de población (Figura 2); los hombres tienen tasas más altas que las mujeres a lo largo de todas las edades, y aumentan fuertemente en edades avanzadas. Precisamente son los hombres, mayores y muy mayores los que presentan proporciones más altas de hospitalización y fallecimiento por COVID-19, y posiblemente, aunque no sólo, los más expuestos a estos efectos adicionales (y extremos) de la enfermedad en su salud mental.

(400) Día mundial de la salud mental 2019 se centra en la prevención del suicidio. Envejecimiento en red. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://envejecimientoenred.es/dia-mundial-para-la-prevencion-del-suicidio/>



No es una situación de alarma, pues las cifras absolutas y las tasas de suicidio son bajas históricamente. Pero pensando en el bienestar psicosocial de los diferentes grupos objetivos de población durante el brote de la enfermedad y para evitar situaciones de riesgo, conviene repasar la serie de consideraciones que la OMS ha lanzado (ver abajo más información).

Por ejemplo, de una lista de 30, señalamos algunos mensajes abreviados para personas mayores, personas con problemas de salud previos y sus cuidadores:

22. Las personas mayores, especialmente en aislamiento y las que tienen deterioro cognitivo / demencia, pueden sentirse más ansiosas, estresadas, agitadas o retraídas durante el brote o el período de confinamiento. Provea apoyo práctico y emocional a través de redes informales (familia) y profesionales de la salud.
23. Brinde información clara sobre lo que está sucediendo y cómo reducir el riesgo de infección en palabras que las personas mayores con o sin deterioro cognitivo puedan entender. De forma respetuosa y paciente. Ayude para practicar medidas de prevención (por ejemplo, mascarillas, lavado de manos, etc.).
24. Si tiene patologías previas, asegúrese de tener acceso a cualquier medicamento que actualmente esté usando y sepa de antemano dónde y cómo obtener ayuda práctica si es necesario, como comida, atención médica, etc.
25. Realice ejercicios físicos diarios simples para mantener la movilidad y reducir el aburrimiento.
26. Mantenga rutinas y horarios regulares tanto como sea posible. Manténgase en contacto regular con sus seres queridos (por ejemplo, por teléfono, correo electrónico, redes sociales).

5.3. HABITABILIDAD

Autores: Teresa Cuervo e Ignacio Oteiza

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la habitabilidad de las viviendas condiciona la inequidad sanitaria, y la mejora de sus condiciones puede salvar vidas, prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida, entre otros objetivos prioritarios (401). La falta de habitabilidad básica repercute en la salud, especialmente en población vulnerable. Otros problemas asociados a la vivienda y la salud son, por ejemplo, la falta de confort térmico y la mala calidad ambiental interior (ventilación, acústica e iluminación, entre los más comunes). Una temperatura inadecuada sostenida puede generar o agravar enfermedades, así como casos de pobreza energética (402). La mala calidad del aire en espacios interiores está declarada por la OMS como décimo factor de riesgo evitable (403), relacionándose con ciertas patologías (404,405). Entre los Objetivos de Desarrollo Sostenible se encuentran los relativos a: salud (ODS 3), reducción de desigualdades (ODS 10) y ciudades y comunidades sostenibles (ODS 11) (401)

Tras el confinamiento por COVID-19, resulta necesario resaltar el papel de la vivienda, que es un determinante social en salud. Las condiciones insólitas a las que la población se ha visto sometida por el confinamiento han puesto sobre la mesa el estado actual del parque residencial, debatiéndose sobre la vivienda, y su grado de adaptación a situaciones extremas como esta.

A continuación, se relacionan cuestiones a abordar sobre Arquitectura y Salud, surgidas o acrecentadas por la crisis sanitaria COVID-19, a través de los distintos aspectos que intervienen en la habitabilidad de los entornos construidos. Antes del confinamiento ya pasábamos cerca del 90% del tiempo en el interior de los edificios. Estos aspectos han de considerarse bien desde el diseño, la rehabilitación, la comprensión y análisis de los espacios de las viviendas, y desde lo constructivo, funcional y técnico, sin olvidar las dimensiones sociales, las repercusiones medioambientales, y los efectos sobre la salud, especialmente con medidas de salud pública.

(401) Organización Mundial de la Salud. *Directrices de la OMS sobre vivienda y salud*. [Internet]. 2018. [Acceso el 20 de mayo de 2020]. Disponible en:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279743/WHO-CED-PHE-18.10-spa.pdf>

(402) ENGAGER COST, 2020: *Making the Most of Qualitative Evidence for Energy Poverty Mitigation: a Research Agenda and Call for Action*. Policy Brief nº. 3, February 2020. European Energy Poverty Action, Agenda Co-Creation and Knowledge Innovation (ENGAGER 2017-2021). [Internet]. 2020. [Acceso el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.engager-energy.net/wp-content/uploads/2020/02/ENGAGER-Policy-Brief-No.-3-February-2020-Making-the-Most-of-Qualitative-Data-for-EP-Research-and-Action.pdf>

(403) Organización Mundial de la Salud. *Household air pollution and health*. [Internet]. 2018. [Acceso el 20 e mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>

(404) Asikainen, A., Carrer, P., Kefalopoulos, S. et al. Reducing burden of disease from residential indoor air exposures in Europe (HEALTHVENT project). *Environ Health*. 2016;15,S35. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0101-8>

(405) Carazo, L., Fernández, R., González-Barcala, F.J., Rodríguez, J.A. Contaminación del aire interior y su impacto en la patología respiratoria. *ArchBronconeumol*. 2013;49(1):22-27. <https://www.archbronconeumol.org/es-contaminacion-del-aire-interior-su-articulo-S0300289612001196>

5.3.1. Diseño urbano y de la vivienda

El diseño de los edificios y su correcta planificación en el entorno a distintas escalas (áreas, barrios, distritos, ciudad), afectan directamente a la habitabilidad de las viviendas. La relación con espacios públicos cercanos (calles, parques, plazas) y sus características intervienen en las condiciones de iluminación natural, ventilación, vistas al exterior, calidad del aire interior, entre otros. Destacan aspectos de diseño, para obra nueva y rehabilitación de viviendas existentes:

Vivienda

- Se precisa más que nunca garantizar unas **condiciones de habitabilidad mínima**, basada en condiciones salubres, estables y seguras de las viviendas, para permitir el desempeño de la vida diaria. Esto incluye reconsiderar las características de los espacios, acordes a las necesidades de los hogares (p. e., ratio m²/persona), en condiciones de bienestar, máxime en estas circunstancias. También se deben dar unas adecuadas condiciones de soleamiento, orientación, y ventilación. La falta de estas condiciones de habitabilidad mínima prolongadas conlleva problemas de salud de las personas, especialmente en colectivos vulnerables (pacientes crónicos, mayores, niños, entre otros).
- Generar **espacios flexibles, amplios, adaptables a circunstancias cambiantes**, que permitan cambiar o alternar usos según las necesidades, para un mejor aprovechamiento.
- Es necesario **habilitar, recuperar, y dignificar espacios** tradicionalmente infrautilizados, o dedicados a tareas domésticas, con características de diseño mínimas. Se propone así hacer más agradables las tareas ordinarias, y aquellas extraordinarias vinculadas al uso de la vivienda en situaciones como el confinamiento. Algunos de estos espacios, con un uso más intensivo o específico durante la pandemia COVID-19, son: vestíbulos; zonas de paso; terrazas, balcones y patios; zona de almacenaje y trasteros; cocinas, baños, lavaderos y tendederos. Algunos podrían incluir suministros (p. e., de agua, por higiene, en vestíbulos).
- Estas características de las viviendas deberían **actualizarse de manera homogénea**, en lo posible, en normativas y ordenanzas municipales y otra legislación relacionada.
- Adoptar el **teletrabajo como una actividad más** en las viviendas. Esto conlleva reconsiderar la normativa en vivienda, para garantizar el bienestar de las personas en sus domicilios.
- Promoción de **edificios autosuficientes, de energía nula o positiva**, fomentando la inclusión de energías renovables, innovación tecnológica y sistemas de barrio/distrito.

Entornos urbanos

- Los espacios públicos, **plazas y calles amplias arboladas, y zonas verdes**, cercanas a las viviendas, favorecen la salubridad y la habitabilidad, purifican el aire, refrescan el ambiente, y sombrean. Estas áreas deben ser accesibles para mantenimiento y transitables.
- La **regulación de espacios comunes** en edificios y manzanas, u otras tipologías plurifamiliares. Se sugieren acometer propuestas de posible compartimentación, con medidas de seguridad, que permitan el disfrute controlado y seguro de los vecinos.
- Fomento de la **peatonalización, y uso de bicicletas**, favoreciendo el distanciamiento social (amplitud de calles, de aceras, zonas verdes, bulevares, adecuada red de carriles-bici)
- Acceso a la **red de transporte público** en el entorno, incrementando la frecuencia de paso.

5.3.2. Rehabilitación del parque de viviendas

- **Rehabilitación energética:** aportar un mayor aislamiento y acondicionamiento térmico a las viviendas, dirigido hacia la no dependencia energética. Mediante la inclusión o mejora de sistemas de fachada, ventanas, cubiertas, o suelos, protecciones solares y otras medidas bioclimáticas, se permite a la vivienda o edificio encontrarse el mayor tiempo posible en

rango de confort, evitando el uso de climatización frío/calor, con un consumo energético en ocasiones no asequible para los hogares, generando mayor pobreza energética.

- Incentivos a la **rehabilitación integral profunda** de las viviendas, considerando no sólo el confort térmico con criterios de ahorro y eficiencia energéticos, sino también con otros **criterios ambientales interiores**, como la iluminación natural o el aislamiento al ruido, o el uso de materiales sostenibles y respetuosos con la salud. Priorizar las posibles ayudas por renta y situaciones de vulnerabilidad, aunque no de manera exclusiva, pues el parque inmobiliario actual es antiguo, y presenta deficiencias por ello.
- Esta **rehabilitación integral** profunda debe incluir otras actuaciones pormenorizadas, eficientes y asequibles, como **estrategias dirigidas a la habitabilidad y confort (térmico y acústico)** también desde el interior de la vivienda. Por ejemplo, para evitar perturbaciones como ruidos de impacto y/o aéreo, por instalaciones, ascensores, o molestias por olores indeseados mal conducidos, que afectan al interior, y al desempeño de la vida diaria.
- Para rehabilitar es preciso el **contacto directo con las comunidades de vecinos**. Conviene obtener información directa mediante participación activa, sobre las carencias, necesidades y preferencias de los hogares. Se aconseja la intervención de **grupos multidisciplinares**, de apoyo a los técnicos, y promover la participación de los usuarios.

5.3.3. Equipamiento, suministros energéticos y consumos asociados.

El confinamiento por COVID-19 ha mostrado una alteración en los hábitos de uso y consumo de las viviendas, en parte lógica por la presencia permanente de personas en casa. En especial, se ha incrementado el uso de cocinas y aparatos electrónicos (ordenadores y dispositivos móviles).

Por otra parte, la necesidad de estar informados, así como para realizar tareas habitualmente presenciales, como trabajar, estudiar, citas médicas o asistenciales, ha requerido de conexiones estables a internet y dispositivos electrónicos para su correcto desempeño.

El confinamiento por COVID-19 se ha desarrollado prácticamente en primavera, por lo que los consumos energéticos destinados a confort han sido moderados. Sin embargo, los sistemas de climatización disponibles en las viviendas, si existen, son a menudo poco eficientes, o de gran impacto económico en los hogares, generando pobreza energética. Se precisa, por tanto:

- **Garantía de acceso continuado y estable a suministros energéticos** para poder desempeñar las tareas diarias en las viviendas, especialmente dirigido a colectivos vulnerables y en situaciones extremas como las medidas de salud pública, entre otras.
- **Acceso universal a redes de comunicación (internet) y digitalización** de hogares
- Fomento de **planes renove** y otras ayudas para sustituir **los equipos ineficientes** del hogar.
- **Promoción de sistemas** de agua caliente sanitaria (ACS) y de climatización y ventilación (HVAC) **eficientes y ecológicos, y soluciones de edificio o distrito, con energías renovables y de alta eficiencia**, que repercuta en una menor inversión inicial, si es posible incentivada.
- Establecimiento de los **sistemas de climatización, calefacción y ventilación** en las viviendas españolas, sus **patrones generales de uso**, y compararlos con la **percepción de confort**,
- **Gestión energética renovable**, con **suministros estables**, disminuyendo emisiones. Mitigar efectos como la Isla de Calor Urbana contribuye a una mejor salud general de la población.
- **Regulación del precio** máximo de **suministro energético**, y **políticas de protección** a los colectivos vulnerables, para mitigar la pobreza energética y falta de recursos económicos.
- **Uso inteligente de la energía** en las condiciones del mercado actual.

5.3.4. Calidad del aire interior, ventilación

Garantizar **una adecuada calidad de aire interior, compatible** en lo posible con el **confort térmico y ahorro de energía**, contribuye de manera directa a las condiciones de salubridad en los edificios, y también en la vivienda. Esto se consigue mediante **ventilación** (renovación de aire) adecuada, que evite en el interior de la vivienda altas concentraciones de CO₂, formaldehídos, compuestos orgánicos volátiles (VOC), radón, agentes biológicos, otros contaminantes nocivos, especialmente en situaciones de sobreexposición de personas.

Se debe fomentar el uso de productos y sistemas constructivos, mobiliario y decoración respetuosos con el medio ambiente y con la salud, libres de emisiones y sustancias nocivas.

5.3.5. Medidas específicamente dirigidas a usuarios finales y comunidades

- Promover buenas prácticas y recomendaciones sobre una **vida activa** en situaciones extremas como el confinamiento, con iniciativas sobre actividades de ocio y deporte, **adaptadas a los espacios interiores** de las viviendas, así como al envejecimiento activo.
- Fomento de **buenas prácticas** en el **mantenimiento de las condiciones de habitabilidad** en la vivienda (sistemas pasivos, ventilación y calidad del aire interior).
- **Coordinación de autoridades y administraciones** competentes, sobre **medidas de cumplimiento** normativo y de convivencia preventivas, que permitan un adecuado seguimiento según las ordenanzas y demás legislación aplicable, para garantizar las condiciones de habitabilidad, seguridad y funcionalidad en las viviendas ante usuarios finales, primando el bienestar general colectivo, frente a efectos negativos por mala praxis.
- Disponer de **instrumentos de gestión o buenas prácticas** para **espacios comunitarios** de edificios o mancomunidades, para ser aprovechados en condiciones seguras, en casos como el confinamiento (por ejemplo, para aislamiento de personas con diagnóstico positivo o personal sanitario; ocio; almacenaje; teletrabajo; u otras necesidades).
- Promover **actividades de formación, concienciación y participación activa ciudadana** transversales, para empoderar, responsabilizar y comprometer a largo plazo a la población.

El avance en estas áreas de investigación debe ser divulgado a nivel tanto de comunidad científica, como de sociedad en general, así como fomentar la generación de políticas, incentivos, ayudas y recomendaciones para garantizar su aplicación social efectiva.

5.4. EL TRABAJO DESPUÉS DE LA COVID-19

Autora: M. Ángeles Durán

5.4.1. Anticipando la era post-COVID

Cuando se aplica el término *era* se está señalando que los cambios inducidos por la pandemia no son meros ajustes circunstanciales, con vuelta atrás, sino tan *profundos, extensos y duraderos* que han generado una época realmente distinta a la previa, algo que todavía no ha podido constatar por la rapidez con que ha ocurrido el proceso. La epidemia no ha concluido y en algunas localidades en que se inició tempranamente, los rebrotes están obligando al retorno al confinamiento y otras medidas de excepcionalidad, mientras en territorios en los que la pandemia tardó más tiempo en penetrar aún no se ha llegado al pico de contagios, fallecimientos y ajustes en toda la estructura social que pronostican los expertos. Aunque ya es común referirse a la era post-covid, sólo puede hablarse de sus anticipaciones.

Las principales informaciones sobre incidencias, hospitalizaciones y fallecimientos proceden de las autoridades sanitarias, pero las fuentes sobre los cambios de actitud son más dispersas y discontinuas. Seis meses después del inicio, la situación sanitaria, económica y normativa es inestable y de tensa espera, heterogénea territorialmente. Con datos del Ministerio de Sanidad, a fecha 10 agosto 2020 existen 580 brotes activos y la tasa de incidencia se ha multiplicado por ocho entre la primera semana de julio y la primera semana de agosto, pasando de 10 a 80 por 100.000 habitantes. El aumento del número de pruebas puede contribuir a hacer más visible la incidencia, pero también ha aumentado el número de hospitalizaciones, más que cuadruplicado, pasando de 150 a 677 enfermos hospitalizados.

En la información sobre conductas contrarias a las recomendaciones sanitarias, las fuentes más comunes son las redes sociales, las denuncias vecinales y las actuaciones de la policía o guardia civil (gran eco de la actuación de la guardia civil el 9 agosto para disolver una quedada en la playa de 62 personas para contagiarse voluntariamente). Los medios de comunicación y las redes sociales divulgan los datos y crean estados de opinión. Algunas webs personales, sobre todo de sanitarios, alcanzan un elevado número de seguidores y la reproducción de sus opiniones se dispara si resulta novedosa o alarmante, aunque la identificación del contexto de la declaración sea poco precisa.

Uno de los elementos en que la pandemia puede evolucionar de modo muy diferente al seguido hasta ahora es en la incidencia según edad, claramente reflejada en el cambio de destinatario de las campañas sanitarias contra el coronavirus. En los primeros meses la mayoría de los contagiados, ingresados y fallecidos eran personas mayores, jubiladas, sin relación directa con el mercado de trabajo y con escasa capacidad inmune. Seis meses más tarde, la mayor incidencia de contagios se produce entre jóvenes a través de actividades de ocio, y han aparecido nuevos tipos, aunque minoritarios, de respuesta al riesgo: la de quienes se oponen a adoptar medidas preventivas por no creer en la eficacia de estas medidas o sentirse inmunes, la de quienes quieren voluntariamente contagiarse porque así adquieren anticuerpos y “pasaporte serológico” y la de quienes desean contagiar como venganza personal frente a los no contagiados. No son actitudes exclusivas de esta pandemia, se han constatado en otras épocas, por ejemplo, en relación con el sida.

Por otra parte, la preocupación por el empleo no debe hacer olvidar que *el trabajo tiene significados múltiples* y la pandemia ha afectado de modo diferente a cada una de estas variedades. El modo de trabajo más común en España y en Europa es el *asalariado* (cesión de tiempo a cambio de dinero) pero también son relevantes el trabajo *por cuenta propia* y multitud de fórmulas mixtas en las que no hay una equivalencia directa e inmediata entre la cantidad de tiempo cedido y la recompensa económica. Además, en su significado más amplio, es trabajo, aunque no empleo, el esfuerzo encaminado a mejorar la calidad de vida propia y ajena, siendo el más frecuente de estos tipos de trabajo el dirigido a producir bienes y servicios para el consumo propio o de la familia inmediata (trabajo doméstico). A diferencia del remunerado, el *trabajo doméstico* se realiza en los hogares todos los días del año y por población de cualquier edad y situación laboral, por lo que en términos de volumen absorbe mayor esfuerzo que el empleo remunerado. Hay que recordar que según la última Encuesta de Empleo del Tiempo del INE (2010) en el conjunto de la población absorbe un tercio más de horas de trabajo anuales que todo el tiempo dedicado al mercado de trabajo. Finalmente, por su relevancia en épocas excepcionales como la pandemia, hay que recordar el *trabajo de voluntariado*, dirigido a mejorar la calidad de vida de personas con las que el trabajador voluntario no guarda una relación de parentesco ni recibe remuneración por ello.

5.4.2. Los tipos de cambio en el trabajo. Fuentes para el análisis del trabajo remunerado.

La pandemia se ha extendido con mucha rapidez y las maquinarias de producción científica, en este caso estadística, son lentas, especialmente en épocas en que las actividades habituales resultan afectadas por el confinamiento o la restricción de movilidad. Hay otro condicionante importante que afecta tanto a la producción como a la divulgación de los análisis. Si la lucha contra el grave problema de la pandemia requiere actitudes positivas que generen buen ánimo y esperanza entre la población, ni las instituciones ni los investigadores a título individual se sienten motivados para ahondar en los aspectos más negativos de sus análisis, no desean contribuir al alarmismo, pesimismo o pánico colectivo. En cierto modo, lo políticamente correcto no va parejo con lo científicamente aconsejable.

En cualquier época, el trabajo humano está mediatizado por la tecnología disponible. El miedo al contagio durante la pandemia ha propulsado la búsqueda de nuevas tecnologías y la tendencia a la automatización, a sustituir trabajo humano por maquinarias que no sufran ni transmitan el riesgo de destruirse por el impacto del virus. A grandes rasgos, los cambios en el trabajo pueden clasificarse como *cuantitativos, cualitativos o normativos*.

En España, la principal fuente de información de calidad sobre cambios en el trabajo divulgada con posterioridad al inicio de la pandemia, especialmente en el empleo, es la Encuesta de Población Activa del INE. Ha servido de base a estudios detallados realizados por investigadores del Instituto Valenciano de Investigación Económica (El IVIE ha iniciado la publicación de una serie de estudios breves sobre los efectos del covid en el empleo, el PIB, las empresas, los autónomos, la conciliación, el comercio exterior, etc.) y del Banco de España (especialmente el estudio de B. Anghel, M. Cozzolino y A. Lacuesta (406)).

También se han difundido numerosos estudios empíricos basados en encuestas monográficas, muy heterogéneos, en los que resulta poco explicada la metodología en cuestiones tan importantes como el universo de la muestra, tamaño, criterios de selección y modo de plantear las preguntas. La masa de información circulante en los medios de comunicación y redes sociales es muy voluminosa pero poco fiable; los titulares más destacados son frecuentemente sesgados y coincidentes con los intereses económicos o de otro tipo de los promotores o divulgadores del estudio.

Entre los cambios cuantitativos referentes al trabajo remunerado, los más importantes han sido y serán los que se refieren al hecho mismo de trabajar, o lo que es lo mismo, *el empleo y el desempleo*. Según el INE (EPA segundo trimestre 2020), el número de ocupados que efectivamente han trabajado en el segundo trimestre es de 13.901.000 personas (el 35,14% de la población de 16 y más años). El paro ha aumentado en 55.000 personas, la tasa de paro se sitúa en el 15,33%, y la ocupación ha bajado en 1.074.000 personas, pero esta cifra proporciona una visión edulcorada porque técnicamente (acuerdos de definición de la OIT y Eurostat) los afectados por un Expediente de Regulación Temporal de Empleo (ERTE) con suspensión de empleo se consideran ocupados. Según la Estadística de Flujos, 1.034.200 ocupados y 1.107.600 parados del primer trimestre han pasado a la inactividad en el segundo. Parte se ha compensado con los que encontraron empleo, pero en conjunto el número de inactivos ha aumentado en 1.062.800 personas, en su mayoría porque el confinamiento y la excepcionalidad de la situación

(406) Anghel, B., Cozzolino M., Lacuesta, A. Dirección General de Economía y Estadística. El teletrabajo en España. Boletín Económico Banco de España. 2020. [file://svm-vdi-pro/vdi_users_1\\$/51128731F/Downloads/be2002-art13.pdf](file://svm-vdi-pro/vdi_users_1$/51128731F/Downloads/be2002-art13.pdf)

ha impedido buscar empleo a 1.628.500 personas disponibles para encontrarlo. Otras encuestas permiten estimar una pérdida de 20 puntos porcentuales de media en el empleo, similar entre hombres y mujeres, que afecta especialmente a los trabajadores con un bajo nivel educativo (407).

En una aproximación más refinada, los cambios cuantitativos no se refieren al número de empleos sino a la cantidad de trabajo desempeñado, medido generalmente en horas semanales, y en la producción de bienes y servicios, muy vinculada con la demanda y la productividad del trabajo, mucho más difícil de medir. Además, existe una gama de estados intermedios entre el empleo y el desempleo, puesto que una misma situación respecto al tiempo dedicado a la producción puede clasificarse como empleo o desempleo según que legalmente el período se identifique como vacacional, permiso retribuido, excedencia voluntaria, ERTE, y otras situaciones que lo diferencian del desempleo estricto. Por ello el indicador de volumen de trabajo más realista es el de las horas efectivas de trabajo realizadas, que según la EPA del segundo trimestre han disminuido un 22,59% respecto al primer trimestre.

Los recientes sondeos del CIS (408) no ofrecen dudas sobre la pesimista percepción que la población tiene en España respecto al impacto económico y laboral del covid-19. El 90,5% consideran que *la situación actual de la economía española* es peor que hace seis meses, el 40,6% opina que la situación económica actual *de su hogar* ha empeorado (sólo el 7,2 % cree que ha mejorado), y el 87,2 % opina que la *probabilidad de encontrar o mejorar un puesto de trabajo* es peor, frente a sólo 2,2 % que cree que ha mejorado. El estudio se realizó recién terminado el estado de alarma y el confinamiento, por lo que podría esperarse una mejora sustancial en las expectativas a corto plazo si la población atribuyera un carácter circunstancial al efecto de la pandemia. Sin embargo, al plazo de seis meses son más quienes opinan que la situación económica de su hogar habrá empeorado respecto al momento de la encuesta (51,4%) que los que creen que mejorará (22,1%). Hay un 20,8% que no emite opinión porque dice no saberlo. En cuanto a la evolución del mercado de trabajo, la situación no es tan pesimista como respecto a la economía, pero también es mala: el 47,9 % cree que será más difícil encontrar un puesto de trabajo o mejorar el actual, frente al 35 % que cree que será más sencillo. En este aspecto, los que “no saben” son el 9,4%.

Algunos informes internacionales (409) auguran que *se perderá uno de cada siete empleos actuales*, siendo sustituidos por robots y otras innovaciones tecnológicas. El pronóstico de destrucción de empleos ha acompañado a todas las grandes revoluciones tecnológicas; sin embargo, puede resultar fallido y que no ocurra la desaparición sino la transformación de los tipos de empleo. Si la productividad se mantuviera y en lugar de acumularse en pocas manos se repartiera gran parte del excedente, podría dar lugar, por ejemplo, a empleos en el sector del cuidado o la investigación que no son rentables inmediatamente en términos de mercado, pero mejoran la calidad de vida presente y futura del conjunto de la población. Por otra parte, los incentivos para el mantenimiento o el aumento de la productividad han de ser suficientes para

(407) Gonzalez, L., Farré, L. *Las mujeres han continuado siendo responsables de la mayoría de tareas del hogar durante el confinamiento*. UPF. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.upf.edu/es/inicio/-/asset_publisher/1fBlrmbP2HNv/content/id/234794540/maximized#.X0VNAcgzblU

⁴⁰⁸ Centro de Investigaciones Sociológicas. *ÍNDICE DE CONFIANZA DEL CONSUMIDOR. MES DE JUNIO 2020*. Estudio nº 3284. Junio 2020. [Internet]. 2020. Disponible en: http://datos.cis.es/pdf/Es3284mar_A.pdf

(409) Randstad Research. *El futuro del trabajo* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://research.randstad.es/informe-el-futuro-del-trabajo/>

compensar el esfuerzo y el riesgo de los empleadores e inversores, lo que puede ser contradictorio con el reparto de los beneficios, si los hubiera.

Entre las *cualidades del trabajo* que se han visto afectadas por el Covid-19, hay que destacar la *remuneración, la incertidumbre y la seguridad*. Aún manteniendo la cantidad de horas trabajadas, son muchos los empleos que han sufrido grandes variaciones en la remuneración, principalmente por la caída de la demanda y la pérdida de productividad. Raro es el empleo en que el trabajador ha mantenido los ingresos previos al inicio de la pandemia, y más raro aún que los haya incrementado. A ello se debe en buena parte el pesimismo sobre la situación económica de los hogares recogida en la encuesta del CIS; no sólo por las pérdidas en el empleo asalariado, sino en el autónomo y en el ahorro acumulado. Los *impagos de alquileres* son otra amenaza para la economía de los hogares, que tradicionalmente han invertido en propiedades inmobiliarias para complementar los ingresos durante la época postlaboral, confiando más en el alquiler como “pensión de vejez” que en el propio sistema de pensiones o en el mercado de valores y el sistema bancario. En cuanto a las pensiones, que pueden considerarse un salario diferido, de momento no han sufrido retrocesos, pero numerosos expertos pronostican la imposibilidad de mantenerse sin recortes y otros ajustes que endurecerán sus condiciones.

En el caso de los trabajadores autónomos y de los pequeños empresarios, que forman la parte principal del tejido productivo en España, no hay que analizar solamente la pérdida de ingresos, sino la pérdida patrimonial. Cuando la reducción de la demanda no permite generar beneficios, no es únicamente el trabajo del autónomo o del pequeño empresario lo que entra en juego, sino un patrimonio que no le corresponde solamente a él mismo, sino a su núcleo familiar. Frecuentemente, el capital de la pequeña empresa es fruto de una herencia o una aportación familiar en la que se condensan los ahorros acumulados tras años de trabajo, a veces vidas laborales completas, de varios miembros de la familia. Por decirlo gráficamente, el autónomo o pequeño empresario que no puede trabajar durante varios meses, no pierde su trabajo durante este período sino el equivalente en salarios al daño que haya sufrido su capital endeudado. En tres meses sin actividad económica puede perder veinte o más años de trabajo acumulado.

La pandemia no conoce fronteras y su impacto es internacional. En los primeros meses de la epidemia, la crisis económica y el miedo al contagio hizo que en España aumentase el retorno de trabajadores inmigrantes, pero a medida que las autoridades de sus respectivos países pusieron trabas al ingreso en territorio nacional de los procedentes de lugares con alto índice de contagiados, el tránsito se hizo más escaso. Cuando la pandemia ha llegado a los países en vías de desarrollo, la emigración ha vuelto a convertirse en una aspiración para quienes desean huir de la pobreza y de las malas infraestructuras sanitarias.

Para los empleadores, que son en definitiva los generadores de empleo, el pronóstico de un descenso o pérdida de los beneficios, incluso la perspectiva de quiebra, repercute inevitablemente sobre la remuneración de los trabajadores. La protección legal de la remuneración puede hacer que se suavice o retarde este proceso, pero tanto por la vía de los acuerdos previos, de la negociación o de las imposiciones judiciales, es inevitable que, en caso de pérdidas parciales o totales en los ingresos y beneficios del empleador, estos acaben repercutiendo en los de los trabajadores.

La incertidumbre es una condición cualitativa del trabajo que la pandemia ha agravado. Como muestran los barómetros del CIS, el temor a perder el empleo ha aumentado, con el consiguiente sufrimiento para el trabajador y las personas que de él dependen. La inseguridad

respecto al futuro impide tomar decisiones y entorpece grandemente la vida social, económica y afectiva del trabajador, igual que la de sus empleadores.

A la inseguridad ante el empleo la pandemia ha sumado la *inseguridad en la salud*, y no sólo en los accidentes laborales. En algunas ocupaciones, especialmente las sanitarias, todas las encuestas muestran que uno de los aspectos más duros de la crisis ha sido el miedo a contagiarse y, sobre todo, a llevar el contagio a los miembros de la propia familia. El miedo al contagio ha aumentado en todas las ocupaciones que conllevan trato directo con el público o contacto con productos potencialmente transmisores del virus. Entre ellas, los trabajadores de residencias y locales de ocio, vendedores, cajeros, personal de limpieza, servicios de higiene y estética personal, transportistas, fuerzas del orden, algunos sectores de la alimentación como los mataderos, etc. Para todos los trabajadores, el miedo al contagio se concreta en el inevitable uso de los servicios de transporte, ascensores, baños y otros lugares donde resulta imposible guardar la distancia de dos metros recomendada. De hecho, para los viajeros de pie, solo se requería (410) guardar “la mayor distancia posible”, y “ dos viajeros por metro cuadrado”, distancia que puede reducirse en caso de convivientes. Como atestiguan las fotografías publicadas en la prensa después que terminó el confinamiento, ni siquiera esta escasa distancia puede garantizarse de hecho en las horas de mayor tráfico, que anticipan un enorme empeoramiento para cuando termine el verano y se reincorporen al tráfico los trabajadores con ERTE y numerosos estudiantes.

El riesgo de contagio no es solo una amenaza individual para la salud de los trabajadores, también se ha convertido en una enorme amenaza económica para cualquier organización que requiera presencialidad; ante esta amenaza las empresas son extraordinariamente vulnerables e indefensas. No se trata tanto de la amenaza de los efectivamente enfermos con síntomas, cuanto de los asintomáticos y de los que hayan tenido algún tipo de contacto con los infectados. Si un centro con cien o mil trabajadores o usuarios ha de ponerse en cuarentena durante varios días en tanto no se descarte que realmente ha sido contagiado uno de sus empleados por manifestar un síntoma compatible con la enfermedad, la continuidad de la producción es inviable a menos que se rehaga la distribución y funcionamiento interno de las instalaciones. La reorganización conlleva inversiones y tiempo, costes en definitiva que no siempre son o quieren ser asumidos por las empresas y los trabajadores. Casi a diario podrá alegar algún trabajador o supervisor, verazmente o como elemento de presión, que alguien padece algún síntoma o ha estado próximo a alguien que lo padecía. Si el protocolo de actuación prima la seguridad en el centro e impide la asistencia, la cadena de producción se rompe y el efecto es demoledor para cualquier empresa en condiciones de competencia de mercado. Sólo pueden resistir este impacto los centros en que los costes de producción se trasladan a otros colectivos distintos de los trabajadores directamente empleados. Si el protocolo requiere comprobaciones frecuentes y molestas o establece cláusulas que repercuten negativamente sobre los ingresos de los trabajadores afectados y su entorno, entonces se dispararán las ocultaciones, las negativas a examinarse y consecuentemente el mal clima laboral y los contagios (algo que ha sido dramáticamente comprobado por la resistencia de algunos trabajadores temporeros de la fruta

(410) Boletín Oficial del Estado. Orden TMA/384/2020, de 3 de mayo, por la que se dictan instrucciones sobre la utilización de mascarillas en los distintos medios de transporte y se fijan requisitos para garantizar una movilidad segura de conformidad con el plan para la transición hacia una nueva normalidad. Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-4789

a someterse a tests y por algunas empresas que han continuado la producción a sabiendas de que había trabajadores contagiados, pero que también sucede en muchos otros ámbitos menos expuestos a los medios de comunicación).

Finalmente, la pandemia ha forzado numerosos cambios legales, sobre todo dirigidos a impedir la destrucción masiva de empleo. *Los cambios normativos* son en cierto modo creadores de nuevas formas de vivir el espacio y el tiempo, tienen la capacidad de promover, obligar y prohibir formas de uso distintas a las que existían anteriormente. Estos cambios son sobre todo temporales, encaminados a paliar los efectos de la crisis. Se inició con el Real Decreto-ley 7/2020, de 12 de marzo, por el que se adoptaron medidas urgentes para responder al impacto económico del COVID-19. A partir de ese momento, la articulación jurídica de la respuesta a la pandemia ha girado en torno a la declaración del estado de alarma, (prorrogado el 25 de marzo, 9 de abril, 22 de abril, 6 de mayo, 20 de mayo y 3 de junio de 2020), y los sucesivos reales decretos-leyes dirigidos a paliar las consecuencias y efectos negativos en el ámbito socioeconómico. El confinamiento de los trabajadores, excepto los de actividades esenciales, y las dificultades de desplazamiento provocaron simultáneamente escasez de trabajadores (sector agrícola y sanitario) y desempleo.

El Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio sobre medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, especificó en su artículo 7 que en los centros de trabajo se debían adoptar medidas de ventilación, limpieza y desinfección y poner a disposición de los trabajadores agua y jabón, o geles hidroalcohólicos o desinfectantes con actividad virucida para la limpieza de manos.

Más difícil de lograr, el decreto requiere adaptar las condiciones de trabajo, incluida la ordenación de los puestos de trabajo y la organización de los turnos, así como el uso de los lugares comunes de forma que se garantice el mantenimiento de una distancia de seguridad interpersonal mínima de 1,5 metros entre los trabajadores. Cuando ello no sea posible, deberá proporcionarse a los trabajadores equipos de protección adecuados al nivel de riesgo. También se deberán adoptar medidas para evitar la coincidencia masiva de personas, tanto trabajadores como clientes o usuarios.

El decreto requiere que tras el confinamiento se promueva la reincorporación progresiva de forma presencial a los puestos de trabajo, manteniéndose la potenciación del teletrabajo cuando sea posible.

Las medidas de contención son especialmente importantes porque no solo afectan a los contagiados sino a todo el personal de los centros de trabajo que haya podido tener contacto con ellos, imponiéndoles la cuarentena: “Las personas que presenten síntomas compatibles con COVID-19 o estén en aislamiento domiciliario debido a un diagnóstico por COVID-19 o que se encuentren en periodo de cuarentena domiciliaria por haber tenido contacto estrecho con alguna persona con COVID-19 no deberán acudir a su centro de trabajo.”

Al inicio de la crisis se albergaba la esperanza de que a su terminación sería posible volver rápidamente a la situación anterior, lo que se ha llamado la recuperación en V. Seis meses más tarde, ya no hay esperanza de una recuperación en V y casi se ha abandonado la de un rebote relativamente rápido e intenso que permitiese una recuperación en U. La duda es si la deseada U va a transformarse en la temida L, en cuyo caso las medidas temporales logradas con los ERTE y los préstamos ICO habrán servido para retrasar la adopción de medidas mucho más drásticas y difíciles de volver atrás.

5.4.3. Los cambios en el trabajo no remunerado

Hasta aquí, los cambios se referían al empleo o tipo de trabajo intercambiado por dinero. El estudio y el trabajo no remunerado también se han visto afectados por la pandemia, pero no hay fuertes intereses institucionalizados que hayan promovido estudios monográficos para constatar con datos la cantidad y calidad de los cambios.

La cantidad de trabajo doméstico ha aumentado drásticamente por dos razones: la primera ha sido que el confinamiento y el ahorro consiguiente en tiempo de transporte *ha aumentado el tiempo disponible para muchos varones y mujeres con empleo remunerado, ofreciéndoles la posibilidad de compartir trabajos del hogar a los que anteriormente apenas dedicaban atención*. En segundo lugar, *ha aumentado la necesidad de producir dentro del hogar numerosos servicios* que anteriormente se producían por empresas o servicios públicos fuera del hogar, especialmente los servicios educativos, sanitarios, de atención a personas dependientes, de ocio y de restauración. Los servicios de limpieza e higiene dentro del hogar se han hecho más intensivos y estrictos durante la pandemia, exigiendo una dedicación mayor de horas de trabajo, lo mismo que los servicios de comunicación con todo tipo de redes, especialmente las familiares.

Las dificultades de conciliación han sido mayores para las familias monoparentales, que en su inmensa mayoría (81% según la Encuesta Continua de Hogares 2018) son monomarentales (411).

La restricción de los ingresos ha obligado a presupuestos más escasos, con el consiguiente aumento del trabajo doméstico encaminado a paliarlo.

La *incertidumbre* sobre la evolución de la pandemia y sus efectos sociales y económicos se suma a la *inseguridad por el riesgo de contagio*, que ha transformado la situación de todos los hogares y muy especialmente los de personas mayores; por una parte no han podido acudir a los servicios parafamiliares ni recibir algunas ayudas que habitualmente les prestaban otros miembros más jóvenes de la familia, o trabajadores asalariados que han cesado por voluntad propia o de sus empleadores en la prestación de servicios por miedo al contagio. Por otra parte, tampoco han podido ayudar a otras personas y hogares, como anteriormente hacían, por el miedo a resultar contagiados.

Uno de los pocos estudios empíricos sobre el trabajo no remunerado durante la pandemia es el divulgado por la Universidad Pompeu Fabra (412), realizado por las profesoras L.González y L.Farré sobre una muestra no representativa de 7.091 individuos. A diferencia de otros estudios, en este es de agradecer que las investigadoras hayan explicitado claramente que no se trata de una muestra aleatoria sino autoseleccionada sobre hogares donde viven parejas de diferente sexo, con hijos menores de dieciséis años a su cargo, en su mayoría residentes en Cataluña y con una sobrerrepresentación de mujeres y personas con estudios universitarios. “El aumento del volumen de tareas del hogar ha recaído sobre la persona que ya las realizaba anteriormente, que es la mujer en la mayoría de los hogares”. Las mujeres siguen siendo responsables de lavar

(411) Ramos, J., Gomez, A. *¿Por qué los retos de la conciliación en tiempos de covid-19 son todavía mayores para las mujeres?*. IVIE. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ivie.es/wp-content/uploads/2020/06/16.Covid19_IvieExpress_Por-qu%C3%A9-los-retos-de-la-concilacion-en-tiempos.pdf

(412) Gonzalez, L., Farré, L. *Las mujeres han continuado siendo responsables de la mayoría de tareas del hogar durante el confinamiento*. UPF. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.upf.edu/es/inicio/-/asset_publisher/1fBlrmbP2HNv/content/id/234794540/maximized#.X0VNAcgzblU

la ropa (39 puntos más que los hombres), limpieza (29 puntos más) y cuidar de la educación de los niños, “que a pesar de que se ha repartido más, las mujeres continúan aventajando a los hombres en 24 puntos”. La única actividad doméstica realizada mayoritariamente por hombres durante la pandemia en este tipo de hogares con hijos menores ha sido la compra, considerada simultáneamente una oportunidad de escapar al encierro obligatorio y un riesgo por la exposición al contacto con el virus.

Como mientras no exista vacuna ni terapia realmente eficaz contra el virus no podrá darse por terminada la pandemia ni por definitiva la vuelta a la normalidad, gran parte de estos cambios van a mantenerse durante un plazo que los expertos estiman no será menor a un año, pero según otras opiniones puede superar ampliamente los tres o cuatro años. Si se prolongase durante tanto tiempo, es altamente probable que nunca se retorne a la situación anterior a comienzos del año 2020 y se genere un cambio profundo en todo el sistema productivo, cultural y político.

5.4.4. La heterogeneidad de los efectos de la pandemia sobre los trabajadores

Aunque los grandes titulares de los medios de comunicación resuman los cambios en la situación de los trabajadores en algunas grandes cifras, un análisis pormenorizado refleja la enorme disparidad de situaciones entre los trabajadores. Algunas ramas de producción como la hostelería, restauración, pequeño comercio o transporte, han sufrido caídas locales de la demanda de hasta el 90 por ciento, en tanto que otras, como la sanidad pública, han aumentado enormemente la demanda, aunque en la mayoría de los casos no se haya acompañado de mejoras económicas o de otro tipo. Los analistas recomiendan prepararse para la eventual pérdida de empleo o la dificultad para incorporarse al mercado laboral en una competencia que se prevé dura y agresiva, mejorando la cualificación, especialmente en habilidades relacionadas con las nuevas tecnologías, y mejorando también las habilidades de autodivulgación, con la creación de páginas web, diseño cuidadoso de currículos breves, divulgación a través de redes, etc. También recomiendan prepararse psicológicamente para nuevas variedades de empleo, menos seguras que en el protegido y rígido mercado laboral tradicional, abriéndose y preparándose para trabajos discontinuos, parciales, de freelance y que respondan más a la mentalidad y cualidades del emprendedor que a la del asalariado.

Los efectos desfavorables de la pandemia sobre los trabajadores no sólo dependen de su posición en el sistema productivo, también es esencial su posición en las relaciones de poder dentro de cada comunidad. Los trabajadores protegidos por buenos contratos o fuertes organizaciones sindicales podrán lograr mejores indemnizaciones o una transformación más favorable de sus puestos de trabajo que quienes no lo están. La seguridad de los trabajadores en la Administración Pública no puede compararse con la de los temporeros o trabajadores con contrato temporal. El impacto ha sido y será distinto en las Comunidades Autónomas con una alta proporción del empleo radicado en los sectores más dañados, como en las zonas costeras turísticas.

Los trabajadores inmigrantes en situación irregular han sufrido la crisis con especial virulencia, no sólo por la pérdida de oportunidades de obtener ingresos sino porque su propia debilidad legal ha potenciado que vivan en condiciones de pésima habitabilidad. Los servicios sociales y entidades de voluntariado como Caritas han establecido programas de retorno voluntario a los países de origen, que incluyen según sus modalidades el cobro del seguro de desempleo (sólo para quienes lo tuvieran previamente reconocido), billetes y ayuda para gastos de viaje del trabajador y su familia. Se acompañan con el compromiso de no retornar a España en un plazo mínimo de dos o tres años, según los programas.

La crisis ha afectado más a los jóvenes, por hallarse en situación precaria respecto al empleo o en procesos de inserción laboral. Según el estudio de junio 2020 “*Jóvenes españoles: Coronavirus, formación y futuro*” (413), basado en una encuesta telefónica a 800 hombres y mujeres entre 18 y 39 años, más de la mitad cree que la pandemia ha frustrado sus expectativas profesionales. Cuatro de cada diez no se sienten preparados para encontrar un buen trabajo, seis de cada diez creen que la digitalización tendrá un gran impacto y siete de cada diez se manifiestan a favor de la formación en las nuevas tecnologías y el emprendimiento. Algunas preguntas pueden en cierto modo inducir la respuesta, ya que si a un joven con malas perspectivas de empleo se le pregunta si le gustaría tener un empleo con opción a teletrabajo, tanto el deseado empleo como la modalidad del trabajo en remoto van asociadas en la contestación afirmativa.

También ha perjudicado más a las mujeres, como han señalado A. Gomez y J. Ramos (414), aunque en algunos aspectos no ha sido así. Los elementos positivos son el alto porcentaje de empleadas por las Administraciones Públicas (el 20% de las trabajadoras de España), más baja proporción de autónomas que entre los hombres y más alto nivel de estudios. Los negativos, que dentro de la Administración Pública hay un alto porcentaje de contratadas temporales y que en general sus condiciones laborales ya eran peores antes de la pandemia (remuneración, tasa de paro, inactividad, etc).

Respecto al mes de febrero, el número de *afiliados* había descendido un 4%, ligeramente más alta entre las mujeres que entre los hombres. De los 17.359.977 afiliados a la Seguridad Social en mayo 2020, las mujeres eran el 45%, pero en esta cifra no se incluyen las empleadas de hogar. Entre los 3.857.776 *parados registrados*, las mujeres eran el 56,8% y los hombres el 43, 2%. De los 2.998.970 *trabajadores en situación de ERTE*, el 47,2 % eran hombres y el 52,8 % mujeres.

A los trabajadores de edad avanzada, el miedo propio y de los empleadores a su vulnerabilidad ante el virus también les ha marcado en el sentido de enfriar las posibilidades de mantenimiento o mayor implicación en el mercado laboral. A los trabajadores con perspectivas de movilidad internacional o que necesitaban esta movilidad física para el desarrollo de su trabajo, tanto el confinamiento como las cuarentenas les han dificultado grandemente la actividad. A los trabajadores con algún tipo de patología previa, la pandemia les ha hecho más vulnerables no solo ante el virus sino ante la aceptación por el mercado de trabajo, que experimenta mayor temor a contratarles.

5.4.5. A vueltas con el teletrabajo: el cuánto, el cómo y el quién

Si el trabajo es difícil de definir, aún lo es más cuando le antecede la idea de distancia o alejamiento inscrita en el prefijo de origen griego *tele*, que puede aplicarse a infinidad de actividades: estudio, trabajo, comunicación, ocio, actividades religiosas o políticas, etc.

Tanto el espacio como el tiempo son dos condiciones básicas de la organización de la convivencia que han dado lugar a reflexiones filosóficas desde hace siglos. Las tecnologías que permiten

(413) Edix. *Estudio ‘Jóvenes españoles: Coronavirus, formación y futuro’*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.edix.com/es/instituto/estudio-jovenes-espanoles/>

(414) Gomez, A., Ramos, J. *¿Ha aumentado el covid-19 las brechas de genero en el mercado de trabajo español y valenciano?* IVIE. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ivie.es/wp-content/uploads/2020/07/19.Covid19_IvieExpress_Ha-aumentado-el-COVID19-las-brechas-de-g%C3%A9nero-en-el-mercado-de-trabajo-esp%C3%B1ol-y-valenciano.pdf

operar a distancia introducen cambios radicales en dos elementos básicos de la organización de la vida cotidiana: el espacio y el tiempo. Ambas categorías han servido históricamente para organizar la vida individual y colectiva. Las categorías de proximidad y alejamiento son, en principio, físicas y relacionadas con la capacidad del cuerpo para moverse, pero la tecnología permite transformar tanto la idea de proximidad como la de alejamiento, realizar muchas actividades sin necesidad de la presencia física de los actores en el momento de la acción.

El tiempo humano no puede descomponerse indefinidamente en fragmentos iguales entre sí, porque se trata de tiempo vivido y aprendido. Es el tiempo humano el que ha servido como criterio organizador de los horarios y calendarios, de los ritmos de la vida social. La idea de simultaneidad de los acontecimientos, que tanto ha interesado a los físicos, se aplica a las actividades que han de producirse al mismo tiempo en dos espacios distintos, por ejemplo, en una videoconferencia que tiene lugar entre trabajadores ubicados en contextos espaciales muy diferentes, incluso en horarios separados por varios husos de distancia. Igual sucede con las ideas de simetría, asimetría, persistencia, sincronía y elasticidad; los cambios debidos a la reubicación del trabajo no siempre son simétricos en sus efectos para el empleador y el empleado. Aplicada al teletrabajo y a los cambios originados por la pandemia, la persistencia obliga a distinguir entre los efectos inmediatos y los efectos duraderos, sea a medio o largo plazo. El término “ahora” no es neutral, significa cosas diferentes para distintos trabajadores. Aunque el tiempo cronometrado sea igual para todos, el tiempo vivido puede convertir espacios diminutos en amplios y a la inversa, convertir un instante en una eternidad.

Tampoco el lugar vivido por los humanos es un espacio vacío sobre el que se depositan objetos o realizan actividades. Si entre los físicos tiene sentido el debate sobre la existencia o inexistencia de marcos referenciales fijos, sucede lo mismo entre los analistas de los espacios habitados, especialmente los espacios urbanos y los interiores de los inmuebles. Tomando la imagen del espacio vacío frente al espacio lleno, el traslado de una actividad desde una oficina ajena al salón del propio apartamento reabre la polémica de si se trata de traslados que dejan vacíos los espacios o de modificaciones del marco de referencia y de densificación de espacios que ya estaban llenos de significado previamente. “*Una habitación propia*” es mucho más que unos metros cuadrados, el espacio propio significa una libertad y capacidad de afirmación que pensadores como Virginia Woolf convirtieron ya en bandera reivindicativa hace un siglo (primera publicación, 1929).

Parte del trabajo remunerado que hoy se hace presencialmente en los centros de trabajo podría hacerse desde un lugar diferente, que no necesariamente es el hogar del trabajador. Desde la perspectiva empresarial, el teletrabajo no sólo consiste en enviar trabajo al trabajador a su domicilio. Otras formas de trabajo que se realizan a distancia del principal centro de la empresa son el trabajo en puntos móviles, por ejemplo, el de representantes comerciales, o el de los sanitarios que trasladan enfermos o atienden urgencias a domicilio. El trabajo a domicilio, en todas sus variables formas de trabajo por producción, trabajo a destajo, etcétera. El trabajo autónomo, que realiza el trabajador autónomo en su propio domicilio, con frecuencia un domicilio/taller o domicilio/despacho profesional. Esta fórmula de trabajo, que fue característica de los artesanos hasta la implantación de los sistemas industriales y la organización en grandes talleres o fábricas, ha perdurado en muchas profesiones liberales, sobre todo antes de que el crecimiento del aparato de provisión de servicios del Estado y las grandes compañías minimizase el volumen de profesionales cualificados autónomos. Las derivaciones del impacto del teletrabajo son grandes; entre otras afectará al mercado inmobiliario, el sistema

de transporte, los servicios de hostelería y ocio y el comercio de las zonas en que abundan oficinas.

En la comparación internacional, España se encuentra por debajo de la media en frecuencia de teletrabajo en Europa, siendo los países del norte europeo quienes más utilizan esta fórmula de trabajo. Según Eurostat, las diferencias en el uso del teletrabajo según género en Europa no son grandes, es algo mas frecuente entre varones, pero en algunos países esta diferencia es mas acusada (Irlanda, Finlandia), o incluso es mas frecuente entre las mujeres (Eslovenia). Sin duda depende de la estructura productiva del país, ya que ni la industria manufacturera, la agricultura, la hostelería o el turismo pueden ofrecer una parte sustancial de empleos a distancia, pero también depende de los hábitos y la cultura del trabajo de cada país. Algunos intentos de instalación de teletrabajo en España en la década de los 80 en instituciones académicas y de investigación, chocaron con la resistencia de las organizaciones sindicales, en las que estaban integrados los trabajadores de cara al público, (por ejemplo, mantenimiento, recepción, biblioteca o secretaría). Estos trabajadores se sentían discriminados si habían de cumplir un horario presencial del que los trabajadores intelectuales estaban exentos y frenaron el avance de este tipo de trabajo.

El trabajo a distancia ha crecido lenta y continuamente desde el principio del siglo XXI, pero la pandemia lo ha catapultado. En julio del año 2008, un barómetro del Centro de Investigaciones Sociológicas detectaba un 3% de trabajadores que ya lo estaban haciendo, un 33% de trabajadores con empleo que, en caso de ofrecérsele su empresa, aceptarían trabajar desde casa, un 32% lo rechazarían, un 3% solo lo desearía algunos días a la semana y un 26% consideraba improcedente la pregunta por no ser posible. Solamente el 3% dijo no saber o no respondió. ¿Que significaban, en realidad, estas cifras? La implantación era muy baja, los detractores tan numerosos como los que estaban a favor, y pocas medias tintas. No hubo grandes diferencias por género, pero las mujeres mostraron algo menos de interés por esta posibilidad que los hombres.

En 2019 la UE tenía un índice de teletrabajo del 5,3% y España del 4,8%, siendo Países Bajos y Finlandia (ambos con 14,1%) y Luxemburgo (11,6) los países con mayor índice de teletrabajo. El 22% de los trabajadores españoles creía posible asumir esa modalidad de trabajo al menos algunos días a la semana.

El teletrabajo también ha generado nuevos tipos de centros comerciales especializados en ofrecer servicios de comunicación, como el alquiler de despachos o unidades tecnológicas por horas, de los que los más frecuentes son los centros de copias y envíos de comunicación. No hay hotel que no disponga de un pequeño business center para permitir una mínima conexión laboral a sus clientes. Otra variedad de trabajo a distancia son las reuniones a puerta cerrada, muy intensivas, de ejecutivos o profesionales de rango alto y medio que se reúnen en un hotel o lugar apartado, lejos de las interrupciones y presiones de la vida cotidiana de la empresa, para intercambiar opiniones, estímulos y poner en común los logros y dificultades de su trabajo. Una especial variedad de este tipo de reuniones a distancia del lugar habitual de trabajo son los congresos y seminarios científicos, que llegan a congregar miles de participantes en centros ubicados en otros países lejos de su lugar habitual de enseñanza o investigación. Aunque no sea el modo cotidiano de trabajo, sí forma una parte esencial del mismo. A los trabajadores que trabajan a distancia para las empresas hay que añadir el todavía pequeño pero creciente sector de la *economía gig*, (plataformas digitales especializadas en alguna pequeña porción del proceso de producción o consumo) que según un reciente informe de Randstadt Research ha crecido un 30% entre 2016 y 2019 en todo el mundo y ya es la principal fuente de ingresos para el 2% de

los adultos de la Unión Europea. Según el mismo informe, el proceso de digitalización favorecido por la pandemia afectará profundamente al 30% de los empleos en la OCDE.

Como resultado de la pandemia y las restricciones a la movilidad y la presencialidad, el teletrabajo y la robotización han cobrado enorme interés y cada día se publican noticias sobre nuevas entidades que incorporan en sus agendas el trabajo a distancia y el trabajo flexible o *flexiworking*. El IVIE, en base a datos del INE (EPA), concluye que durante la pandemia el 34% de los que trabajaron utilizaron teletrabajo. Desafortunadamente las fuentes son poco homogéneas, por lo que las cifras que aparecen en diversos informes y noticias en los medios de comunicación no son comparables entre sí. Hay que preguntarse qué está detrás de las cifras divulgadas por algunas entidades, ya que la creación de un clima de opinión tiene consecuencias positivas inmediatas sobre algunos tipos de negocios y refuerza la capacidad de negociación de algunas entidades y grupos sociales. Las cuestiones metodológicas son aburridas para el lector común y no se hace apenas mención de ellas, por lo que frecuentemente no es posible conocer cuestiones tan básicas como el tipo de universo al que representa una muestra ni los posibles sesgos que haya introducido el modo de obtener la información. En las muestras pequeñas, aunque a veces extensas en el sentido de aplicadas en varios países, se produce un sesgo porque generalmente sólo responden trabajadores muy afectados por el tema sobre el que se requiere información. Frecuentemente, sobre todo si quien hace la consulta es una entidad vinculada con el tema, colaboran más con el estudio quienes tienen una actitud positiva y propositiva que quienes se consideran perjudicados o indiferentes.

La perspectiva claramente dominante en los análisis del trabajo a distancia es la de las empresas, por ello se detienen sobre todo en las ventajas y desventajas que el teletrabajo tiene para el empresario y para el trabajador. El Banco de España ha participado en dos encuestas para obtener información sobre el impacto de la Covid-19 sobre las empresas. La primera en colaboración con el Instituto de Empresa Familiar (IEF) y Asociaciones Territoriales vinculadas, a 455 compañías de este tipo en toda España y la segunda exclusivamente por el Banco a todo tipo de empresas. Los resultados de ambas encuestas son a grandes rasgos coincidentes; en el 80% de las empresas ha aumentado el teletrabajo (415).

Debido a que el teletrabajo es una forma de organización laboral que propicia un tipo específico de negocio, son muchos los intereses que pueden sesgar este análisis, especialmente el eco o grado de divulgación que encuentran sus hallazgos. Es en este contexto en el que hay que interpretar cifras como el 82% de trabajadores partidarios del teletrabajo que han divulgado algunos medios de comunicación en base a una encuesta realizada por Colliers a raíz de la pandemia, o los titulares que han definido la incidencia del teletrabajo en España durante el confinamiento en torno al 35 %, sin aclarar suficientemente qué significa incidencia y creando la falsa impresión de que el 35% de los trabajadores españoles realizaron teletrabajo durante el confinamiento. Según el estudio de Randstad '*Flexibility at work*' (416), el 58% de los trabajadores españoles consideraba antes del comienzo de la crisis que en su puesto disponía

(415) Artículos Analíticos, Boletín Económico. *Escenarios macroeconómicos de referencia para la economía española tras el Covid-19*. Banco de España. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.bde.es/f/webbde/GAP/Secciones/SalaPrensa/COVID-19/be2002-art1.pdf>

(416) Randstad Research. *El futuro del trabajo* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://research.randstad.es/informe-el-futuro-del-trabajo/>

de todo lo necesario para poder trabajar desde casa y el 68,6% de los empleados quería teletrabajar, pero su empresa no se lo permitía.

En nada se parece el trabajo realizado durante una jornada normal (calidad, productividad, capacidad de supervisión) al realizado en condiciones forzadas e improvisadas para mitigar en lo posible los efectos de la falta de trabajo. Por aquello del vaso medio vacío o medio lleno, si se efectúa algún tipo de teletrabajo la mitad de los días de la semana laboral, tanto puede interpretarse que se hace teletrabajo como trabajo presencial, es una categoría mixta. El Instituto Valenciano de Investigaciones Económicas (IVIE), haciéndose eco de la EPA, estimaba que, según las ramas de producción, en 2020 sería posible realizar teletrabajo entre un mínimo 8% en los puestos de trabajo en la hostelería hasta un máximo del 36% en los servicios de no mercado, que están básicamente constituidos por los servicios públicos. En subsectores especializados como la intermediación financiera, esta cifra podría alcanzar el 45%. La capacidad de introducir teletrabajo no significa que de hecho se haga, por lo que las Comunidades Autónomas con mejores posibilidades teóricas (País Vasco, Madrid, Cataluña) no son las que tienen mejores índices reales.

El grado de aceptación de los trabajadores y las empresas se evalúa a menudo sin una sólida base empírica que lo apoye. Por ejemplo, se han difundido resultados del *Informe Colliers* (417), sin advertir que la encuesta sólo se refiere a algunos tipos de empleados de oficina. Las respuestas recibidas (3000) no corresponden a una muestra aleatoria, se han obtenido en proporciones no especificadas en veinticinco países. En cualquier caso, a falta de otras fuentes, son indicativas de la existencia de grupos de opinión. Según este mismo *Informe Colliers*, el 53% de los que respondieron consideraban que su productividad no había variado como consecuencia del teletrabajo, el 24% creía que su productividad había aumentado y otro 23% que había disminuido. En la prensa de Estados Unidos, el Informe se presentaba de modo más preciso que en España. Los hallazgos principales son los siguientes:

- 1.- En Estados Unidos, 45% de los americanos querrían trabajar desde casa uno o dos días a la semana.
- 2.- Globalmente (en el conjunto de los que respondieron a la encuesta) cuatro de cada cinco querrían trabajar en remoto uno o mas días a la semana cuando termine la crisis del Covid-19.
- 3.- Entre quienes nunca antes habían trabajado en remoto, la cifra es también muy alta, 71%.
- 4.- La disponibilidad de un espacio propio para trabajar mejoraba mucho la concentración y su creatividad se duplicaba.
- 5.- La convivencia con compañeros de piso, niños, pareja e incluso mascota aumentaba la probabilidad de distraerse.
- 6.- El 58% consideraba que la conexión con los compañeros de trabajo la realizaba mejor desde la oficina que desde casa.

El lugar en que se ha realizado preferentemente el trabajo durante la época de confinamiento es un tema en el que pocos estudios se han detenido. Según una encuesta realizada por

(417) Folgado, A. *El mercado inmobiliario, el mejor frente al Covid19 en el primer semestre de 2020*. Colliers International. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www2.colliers.com/es-ES/News/Informe_inmologico_1S_2020

Randstadt (418) varía mucho según las condiciones sociodemográficas del trabajador, siendo mayor el nivel de satisfacción entre los trabajadores que han podido realizarlo en un espacio propio, acotado y separado del resto del domicilio. Sin embargo, muchos trabajadores no disponen de un espacio propio para realizar el teletrabajo y tienen que hacerlo desde el salón familiar, que es la segunda opción preferida, o desde el dormitorio o la cocina. Los datos no son concluyentes respecto al nivel de productividad y grado de concentración obtenido en el trabajo cuando se realiza desde casa. Algunos trabajadores manifiestan que les ha sido más difícil concentrarse, y esto lo dicen con mayor frecuencia quienes tienen hijos pequeños a su cargo, o viven con otras personas con las que comparten el piso. O, simplemente, cuando se sienten obligados a atender las demandas de los demás convivientes en el hogar. Como la disponibilidad de espacio va ligada a la capacidad económica, son los grupos de mayor capacidad adquisitiva y nivel de cualificación quienes sufren menos el estrés provocado por la necesidad de retener para sí mismos un espacio que anteriormente se dedicaba a otras funciones o por otros miembros de la familia.

5.4.6. Los márgenes de crecimiento del teletrabajo: ventajas y desventajas para los trabajadores y los empleadores.

Si el trabajo presencial es imposible o muy difícil, el teletrabajo es la única opción, y así puede reconocerlo la legislación. Eso no significa que sea la única ni la mejor opción cuando desaparezcan las condiciones, en este caso la pandemia, que hacían inviable la presencialidad.

En el teletrabajo se han depositado desde hace varias décadas unas expectativas excesivas, sobrevalorando las ventajas que tiene para el trabajador y para la empresa y haciendo al mismo tiempo una valoración demasiado ligera de las desventajas. En este clima de opinión bastante generalizado es ilustrativo el *Diccionario enciclopédico de estrategia empresarial* de F. J. Manso Coronado (419). El autor concluía que con el teletrabajo la productividad aumenta entre el diez y el cuarenta por ciento, lo que sin duda es un dato que anima a las empresas a instalar este tipo de organización laboral. Respecto a los trabajadores, presentaba asimismo una visión muy optimista, concluyendo que mejora la flexibilidad en el trabajo y la convivencia familiar. Sin embargo, no presentaba evidencias empíricas para sus conclusiones.

El Informe publicado por el Banco de España tras el inicio de la pandemia (420), basado en un exhaustivo análisis de la EPA, concluye que el teletrabajo todavía es una forma de trabajar poco utilizada en algunas ramas de actividad que podrían beneficiarse de los avances tecnológicos, como las manufacturas, la Administración Pública, el transporte y el almacenamiento, las actividades administrativas, el comercio y otros servicios. Los avances de la última década se refieren sobre todo a la utilización ocasional del teletrabajo, pero no a su implantación como forma de trabajo preferente. El Informe estima, siguiendo una metodología de desagregación

(418) Randstad. *Satisfacción laboral como sinónimo de productividad*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.randstad.es/tendencias360/randstad-toma-nota-octubre/>

(419) Manso Coronado, F. J. *Diccionario enciclopédico de estrategia empresarial*. Ediciones Díaz de Santos. 2003

(420) Anghel, B., Cozzolino M., Lacuesta, A. Dirección General de Economía y Estadística. El teletrabajo en España. *Boletín Económico Banco de España*. 2020. [file://svm-vdi-pro/vdi_users_1\\$/51128731F/Downloads/be2002-art13.pdf](file://svm-vdi-pro/vdi_users_1$/51128731F/Downloads/be2002-art13.pdf)

por ocupaciones similar a la utilizada por Dingel y Neiman (421) para Estados Unidos, que el 30 % de los ocupados en la economía española podría teletrabajar, al menos ocasionalmente, por lo que aún existe un amplio margen de mejora en el uso de esta modalidad de trabajo, llegando esta cifra hasta el 60% de los trabajadores cualificados. En cualquier caso, su distribución sería muy heterogénea, tanto territorialmente como según juventud de los trabajadores, ramas de producción y ocupaciones.

El teletrabajo significa condiciones muy diferentes para los autónomos, que frecuentemente trabajan en su propio domicilio y son los mayores usuarios del teletrabajo, que para los asalariados. Los trabajadores cualificados, con contrato indefinido, que trabajan en empresas de tamaño medio (más de cincuenta trabajadores) o que tienen una edad madura utilizan el teletrabajo más que los restantes. No es una transformación que pueda improvisarse, por parte de la empresa requiere inversiones importantes en equipo y formación. Los puntos más difíciles de llegar a acuerdos con los trabajadores son los horarios, la coordinación y supervisión, y el reparto de los gastos ocasionados por el trabajo desde casa.

5.5. PUBLICACIÓN CIENTÍFICA URGENTE: LOS CAMBIOS EN LA COMUNICACIÓN CIENTÍFICA

Autores: Elea Giménez y Antonio Lafuente

Ante la sobreabundancia de prepublicaciones y publicaciones y la necesidad de contar de manera inmediata con evidencias y resultados de investigación fiables (#C19RapidReview), se han podido detectar en estos meses, al menos, tres tipos de reacciones e innovaciones en la comunicación científica: la de la propia comunidad académica, la de la comunidad editorial y la de especialistas en Inteligencia Artificial (IA), tecnologías semánticas y recuperación de información.

5.5.1. La autocorrección en la ciencia

Más de una veintena de artículos sobre COVID19 han sido retractados según The Retraction Watch (422). Algunas de las retractaciones se han producido en revistas muy prestigiosas del área – The Lancet y The New England Journal of Medicine, lo que ha provocado que se cuestionara nueva y enérgicamente el sistema de revisión por expertos (peer review). Este sistema representa el primer filtro y la validación por parte de especialistas de los contenidos de un artículo. En realidad, las críticas a este proceso han existido siempre, pero en esta ocasión, por el impacto social de la pandemia, han traspasado la frontera de la comunidad científica alcanzando la esfera pública a través de los medios de comunicación. La propia comunidad científica ha reivindicado durante la pandemia la necesidad de velar por la calidad de los contenidos, su solidez, antes de la publicación. En este tema, se identifican posiciones para todos los gustos. Vincent Larivière, un especialista en estudios de la ciencia llegaba a afirmar en Twitter "If peer review was a drug, it wouldn't hit the market as we have not clear view of the pros, while we know plenty of adverse effects." (@lariviev). Otros defienden el método, aceptando las eventuales limitaciones. Tal y como lo ven algunos expertos, estas retractaciones son la

(421) Dingel, J., Neiman, B. How Many Jobs Can be Done at Home? *NBER*. 2020, 26948. https://bfi.uchicago.edu/wp-content/uploads/BFI_White-Paper_Dingel_Neiman_3.2020.pdf

(422) Retraction Watch. *Duke engineering prof corrects seven papers for failures to disclose startup he co-founded*. [Internet]. 2020. Disponible en: https://bfi.uchicago.edu/wp-content/uploads/BFI_White-Paper_Dingel_Neiman_3.2020.pdf

muestra de que la comunidad científica cuida constantemente de los resultados que se producen y se autocorriges. El peer review no acaba cuando se publica un artículo. Implica un primer control sobre los contenidos, que se produce dentro del equipo editorial de una revista, y con el peso específico de dos o tres evaluadores para cada artículo. Naturalmente, no es un proceso exento de errores. Pero allí donde falla el sistema está la propia comunidad académica que detecta fallos, identifica carencias y descubre debilidades.

Por otra parte, no es solo que los ojos de los académicos estén alertas ante lo que se publica. La publicación científica forma parte de un complejo ecosistema, en el que cada vez hay más herramientas y prácticas científicas recomendadas que permiten incrementar las garantías sobre lo que se publica. Una de ellas, especialmente relevante en estos días, es la vinculación de un artículo a datos abiertos en los que se basa y su cumplimiento de los principios FAIR (Findable, Accesible, Interoperable, Reusable).

5.5.2. Las reacciones de la comunidad editorial

Más allá de los naturales llamamientos por parte de las asociaciones de editoriales para asegurar la calidad y la agilidad en la evaluación de originales, han sido especialmente destacadas las iniciativas colaborativas entre editoriales. Se ha visto que la solución al problema de contar con “fast-track articles”, pasaba por compartir procesos y recursos. También por crear vasos comunicantes entre estructuras que antes no estaban comunicadas, precisamente por cuestiones de mercado, de competencia entre revistas. Acelerar las revisiones de los artículos y facilitar el intercambio de informes de revisión entre revistas han sido fórmulas para garantizar revisiones rápidas, pero con garantías. Pero si ha habido un foco de interés en esta época de pandemia, que además ha marcado un cambio en la comunicación científica, han sido los servidores de prepublicaciones como MedRxiv y BioRxiv. Con un crecimiento imprevisto e inundados de artículos (5071 medRxiv, 1317 bioRxiv) han tenido que comenzar a filtrar, rechazando de partida algunos artículos y derivándolos a revistas científicas para que los trabajos pasaran por los correspondientes procesos de revisión. Eso hizo bioRxiv con los estudios predictivos basados en cálculo computacional. Y es que el riesgo de hacer públicas investigaciones no contrastadas puede causar mucho daño.

Al margen de la gestión de los repositorios de prepublicaciones son destacables las nuevas iniciativas entre editoriales, por cuanto cambian las dinámicas de lo editorial. PreReview es un ejemplo: una plataforma que permite a cualquier investigador identificado mediante su ORCID solicitar la revisión de una prepublicación. Esa petición será atendida por toda una red de evaluadores que se han comprometido a realizar evaluaciones rápidas, basadas en un cuestionario estructurado y que conducen a decidir si ese texto debe pasar a revisión por expertos, ya en el marco de una revista científica. Así se crea el vaso comunicante, pues se produce un trasvase de textos desde los servidores de prepublicaciones a las revistas científicas, impulsado por los propios investigadores. Es una iniciativa que trasciende a los sellos editoriales particulares. Se trata de una acción editorial conjunta, infrecuente en un mercado tan competitivo como el de la edición académica. Merece la pena detenerse en el hecho, observar cómo la gobernanza de la ciencia se modifica en parte, sale un poco del radio de acción de las grandes editoriales académicas y reposa un poco más en las necesidades reales de la comunidad académica, en la acción colectiva editorial, en los principios de la ciencia abierta y, desde luego, en los grupos y entidades que promueven la integridad de la investigación y las nuevas formas de evaluación científica, todo ello muy relacionado entre sí.

5.5.3. Colaboración internacional, intercambio de datos e IA aplicada a corpus: la triada para manejar grandes corpus de literatura científica

La Inteligencia Artificial se ha mostrado como una aliada clave en el tratamiento de grandes corpus de textos científicos, en la búsqueda sobre ellos para localizar datos, hallazgos relevantes o asociaciones entre temas. Ha permitido de algún modo ordenar y filtrar entre el maremágnum de literatura científica que se ha producido durante la pandemia. Un desarrollo anunciado por Nature, Scite.ai⁴²³, permite ver la red de citas que recibe una prepublicación, ya sea para validarlo ya sea para refutarlo, ayudando así a discernir entre lo que puede ser especialmente valioso y lo que no. Lo abierto, ya sean textos, datos o citas se revelan como críticos en la comunicación científica actual. Son bases también del trabajo realizado por los equipos de Semantic Scholar y el Instituto Allen: están compartiendo miles de textos científicos aunados en el corpus CORD-19 (COVID19 Open Research Dataset). Equipos de IA de todo el mundo desarrollan herramientas para responder a preguntas de la comunidad científica que pueden ser respondidas a partir del análisis de ese inmenso corpus. Uno de ellos ha sido el grupo Ontology Engineering Group (Universidad Politécnica de Madrid), que ha desarrollado un buscador terminológico para contribuir a esta tarea (424).

Estas aplicaciones, que han constituido una solución ante la avalancha de publicaciones científicas, hacen pensar de algún modo que la ciencia abierta ha acabado de arraigar con la COVID19. Ya no basta, además, con disponer de literatura científica y datos en abierto. Su estructura y su marcado semántico son esenciales para poder analizar y encontrar aquello que la comunidad científica –y la sociedad- quieren encontrar. Muchas grandes editoriales y productores de contenidos de perfil internacional lo tienen claro desde hace tiempo y han afrontado con determinación su transformación digital. De ello depende, por ejemplo, que recibamos con puntualidad lo que publican, que lo encontremos fácilmente y bien posicionado en buscadores o que puedan ofrecer contenidos de manera inmediata. Así ha sucedido durante la pandemia: la comunidad académica ha podido acceder a miles de artículos científicos para su consulta, pero también para su tratamiento mediante técnicas de minería de datos.

De la transformación digital de las editoriales seremos beneficiarios todos los académicos, tanto para el acceso a la literatura científica y a los datos, como para su uso con fines de investigación. Pero es necesario considerar un factor crítico, relacionado con el hecho de que la comunicación de la ciencia es multilingüe. La mayoría convenimos en que el inglés es necesario para difundir, hacer visibles e intercambiar resultados de investigación con académicos de todo el mundo. Eso está fuera de toda duda. Sin embargo, tanto para la comunicación entre especialistas dentro de un país o de una región, como para la comunicación con la sociedad, las lenguas nacionales y locales son necesarias. Por ello, además de admirar y valorar las innovaciones que se están produciendo en la comunicación científica, debemos preguntarnos hasta qué punto esas transformaciones pueden darse y/o proponerse en las estructuras editoriales de nuestro país o del conjunto de países de habla hispana. Apenas ha habido artículos científicos en español sobre covid19 en revistas científicas de nuestro país. Este hecho se relaciona con que los artículos generados por investigadores españoles en Virología, Epidemiología, etc. han sido enviados a revistas internacionales. La ciencia producida en español, los nuevos hallazgos o los nuevos

⁴²³ Scite_. *Search over 600m Smart Citations* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://scite.ai/>

(424) IA & COVID-19. Aplicando técnicas de Inteligencia Artificial sobre artículos científicos relacionados con el COVID-19. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://oeg-upm.github.io/covid19/>

datos no se han publicado en revistas científicas nacionales sino en medios de comunicación generalistas y más especializados, como SINC o The Conversation. Los ritmos de evaluación, la publicación de números cerrados que no permiten la publicación según finaliza la evaluación, la falta de dinamismo en redes, lo “estático” de las estructuras editoriales o los formatos de los contenidos son algunos de los factores que han influido en esta situación. Pero al mismo tiempo cabe preguntarse de qué forma la comunidad académica y editorial española participan en las redes internacionales que se organizan para agilizar la evaluación y mejorar la disponibilidad de contenidos científicos rigurosos. ¿Participamos en las infraestructuras y organizaciones internacionales? ¿qué implica eso para la comunicación científica en español? ¿debe la comunidad iberoamericana participar más activamente o proponer sistemas cooperativos y colectivos para afrontar el desafío de comunicar la ciencia en español?

Quizá debería haber un mayor compromiso de la comunidad académica por cuidar la comunicación científica en español, como una derivada más de la difusión de su actividad. Pero también debería haber una reflexión colectiva, seguida de acciones, por parte las instituciones de política científica y lingüística para que las estructuras editoriales de nuestro país pudieran afrontar una verdadera transformación digital y lograr así que los contenidos científicos en español puedan ser versátiles, valiosos y visibles para la comunidad académica hispanoblante y para nuestras sociedades.

5.6. PROYECTOS EN LA TEMÁTICA IMPACTO GLOBAL QUE SE DESARROLLAN EN EL CSIC

IMPACTO GLOBAL	TÍTULO	IPs (CENTRO)	IMPACTO ESPERADO
	[1] Análisis científico, filosófico y social del covid19: repercusión social, implicaciones éticas y cultura de la prevención frente a las pandemias.	Matilde Cañelles (IFS)	Mejorar el diagnóstico y el manejo clínico de pacientes de SARS-CoV-2, recopilando, analizando y poniendo a disposición del personal sanitario información actualizada sobre el SARS-CoV-2. // Diseño, desarrollo e implantación de medidas de salud pública para responder eficazmente a la epidemia, generando materiales sobre pandemias, alertas sanitarias, medidas de prevención, efectos sobre sectores, y su difusión entre la población.
	[1] Diseño de mecanismos de coordinación entre la política sanitaria y otros sectores de política pública para agilizar la respuesta a las crisis a partir del estudio de caso de las relaciones entre el sistema sanitario y la atención institucionalizada a mayores en contexto de pandemia en España y en Europa	Eloisa del Pino (IPP)	Análisis de mecanismos de coordinación entre el sistema sanitario y el social para la atención de la población mayor (colectivo vulnerable). Permitiendo afinar los mecanismos de articulación entre la política sanitaria y la social y mejorar la efectividad con la que se adopten decisiones integradas (clave en la lucha contra las pandemias).
	[1] Entornos de las personas mayores, protectores en situaciones de emergencia sanitaria (COVID-19)	Diego Ramiro y Vicente Rodríguez (IEGD)	Diagnosticar la situación de las personas mayores afectadas por el COVID-19 y sus estrategias de afrontamiento: análisis comportamiento y mecanismos de reacción para valorar los efectos de las medidas individuales, familiares y sociales de política pública, para conseguir una mejora de la calidad de vida y evitar el aislamiento social y la soledad.
	[1] Proyecto sobre confinamiento social (COVID-19), vivienda y habitabilidad (COVID-HAB)	Teresa Cuervo e Ignacio Oteiza (IETCC)	Conocer la realidad de los hogares españoles en la vivienda durante el confinamiento (COVID-19), para establecer estrategias de intervención y otras medidas sociales, ambientales y sanitarias, que favorezcan su adaptabilidad a emergencias sanitarias.
	[6] Covid-19 international comparative research and rapid knowledge exchange hub on diagnostic testing systems	José David Barberá (INGENIO)	Diseño de políticas sanitarias y de estrategias mejoradas de diagnóstico para enfrentarnos a la pandemia.
	[1] CLIMATE-COVID19: Cross-analysis of climatic and COVID19 data	José Luis Pelegrí (ICM)	Descifrar las conexiones entre las condiciones climáticas y el desarrollo y expansión de la pandemia del COVID19: uso datos oceanográficos y atmosféricos conjuntamente con los datos de salud de la pandemia para estudiar las correlaciones.

[FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

Calle Serrano 117
Madrid

pti@csic.es

www.csic.es

